

Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie bei der rheumatoiden Arthritis

Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Vorbericht

Auftrag: A10-01
Version: 1.0
Stand: 28.06.2013

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
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	iii
1 Dokumentation der Anhörung	4
2 Würdigung der Anhörung	5
3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte	6
3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen	6
3.2 Potenzielle Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige, externe Reviewer).....	8
4 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll.....	11
4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung.....	11
4.2 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung.....	12
4.3 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung.....	12
4.3.1 Begrüßung und Einleitung.....	12
4.3.2 Tagesordnungspunkt 1: Sensitivitätsanalysen zur Prüfung der Robustheit von Effekten	14
4.3.3 Tagesordnungspunkt 2: Monotherapie	23
4.3.4 Tagesordnungspunkt 3: Auswertungen von unerwünschten Ereignissen	28
4.3.5 Tagesordnungspunkt 4.1: Adalimumab: Studie DE009 (ARMADA) – ANCOVA bei den Endpunkten schmerzhaftes Gelenke und geschwollene Gelenke.....	42
4.3.6 Tagesordnungspunkt 4.2: Infliximab: Studie C0168T22 (ATTRACT) – statistischer Test beim Endpunkt Morgensteifigkeit	43
4.3.7 Tagesordnungspunkt 5: Verschiedenes	44
Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen.....	50

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
ANCOVA	analysis of covariance (Kovarianzanalyse)
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
DMARD	Disease-Modifying Antirheumatic Drug
EULAR	European League Against Rheumatism
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IPD	Individual Patient Data
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LOCF	Last Observation Carried Forward
MMRM	Mixed linear model repeated measurements
MSD	Merck Sharp and Dohme
MTX	Methotrexat
NRW	Nordrhein-Westfalen
OMERACT	Outcome Measures in Rheumatology
PDF	Portable Document Format
RCT	randomised controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
UCB	Union Chimique Belge
UE	unerwünschtes Ereignis
VfA	Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.

1 Dokumentation der Anhörung

Am 27.06.2012 wurde der Vorbericht in der Version Nr. 1.0 vom 19.06.2012 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 25.07.2012 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 13 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Unklare Aspekte in den schriftlichen Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung am 14.09.2012 im IQWiG diskutiert. Das Wortprotokoll der Erörterung befindet sich in Kapitel 4.

Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten Aspekte befindet sich im Kapitel „Diskussion“ des Abschlussberichts. Im Abschlussbericht sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der Abschlussbericht ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

2 Würdigung der Anhörung

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente wurden im Kapitel „Diskussion“ des Abschlussberichts gewürdigt. Neben projektspezifischen wissenschaftlichen Aspekten wurden auch übergeordnete Punkte, z. B. zu rechtlichen Vorgaben für das Institut, angesprochen. Auf solche Punkte wird im Rahmen dieser projektspezifischen Würdigung der Anhörung nicht weiter eingegangen.

Der Abschlussbericht ist auf der Website des IQWiG unter www.iqwig.de veröffentlicht.

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“ mit Stand 03/2009 bzw. 12/2011. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

3.1 Potenzielle Interessenkonflikte¹ von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen

Organisation/Institution	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Abbott GmbH & Co. KG	Simianer, Stefan	ja	nein	nein	nein	nein	ja
	Unnebrink, Kristina	ja	nein	nein	nein	nein	ja
	Wolff, Malte	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Berufsverband Deutscher Rheumatologen e. V.	Kekow, Jörn	ja	nein	ja	nein	nein	nein
	Edelmann, Edmund	Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte liegt nicht vor.					
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	May, Michael	ja	ja	nein	nein	nein	ja
	Neugebauer, Dierk	ja	ja	nein	nein	ja	ja
	Plesnila-Frank, Carlotta	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie	Krüger, Klaus	nein	ja	ja	nein	ja	nein
Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e. V.	Faubel, Ursula	ja	nein	nein	nein	ja	nein
	Sander, Cornelia	ja	nein	nein	nein	ja	nein
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	Bahr, Volker	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Brandt, Andreas	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Gescher, Kirsten	ja	nein	nein	ja	nein	nein
MSD Sharp & Dohme GmbH	Koll, Robert	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Krobot Karl	ja	nein	ja	nein	nein	ja
	Peceny, Markus	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Novartis Pharma GmbH	Gauglhofer, Christine	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Gogeißl, Martina	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Handrock, Renate	ja	nein	nein	nein	nein	ja
	Hohmann, Christiane	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Kress, Andreas	ja	nein	nein	nein	nein	ja
	Riehl, Astrid	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Sieder, Christian	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Tracik, Ferenc	ja	nein	nein	nein	nein	ja

¹ Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte; Stand Version 12/2011

Organisation/Institution	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
	Wasmuth, Timo	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Pfizer Pharma GmbH	Leverkus, Friedhelm	ja	nein	nein	nein	nein	ja
	Löschmann, Peter-Andreas	ja	nein	nein	nein	nein	ja
	Reimann, Thomas	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Roche Pharma AG	Iking-Konert, Christof	ja	ja	ja	nein	ja	nein
	Knoerzer, Dietrich	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Ruof, Jörg	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Swedish Orphan Biovitrum GmbH	Eckerle, Susan	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Oltrogge, Jens	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Spannagel, Uwe	nein	ja	ja	nein	nein	nein
UCB Pharma GmbH	Häck, Hermann-Josef	ja	nein	nein	nein	nein	ja
	Kreutzenbeck, Hans-Joachim	ja	nein	nein	nein	nein	ja
	Kumke, Thomas	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.	Dintsios, Ch.-Markos	ja	nein	nein	nein	nein	nein

3.2 Potenzielle Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige, externe Reviewer)

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Richter, Bernd ²	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Sander, Oliver ²	nein	nein	ja	ja	nein	nein
Zink, Angela ³	nein	ja	ja	ja	nein	nein

² Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte; Stand 03/2009

³ Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte; Stand Version 12/2011

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt (Version: 03/2009):

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter⁴ abhängig (angestellt) beschäftigt? Falls ja, wo und in welcher Position?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor einen Interessenverband im Gesundheitswesen oder einen vergleichbaren Interessenvertreter direkt oder indirekt beraten? Falls ja, wen und wie hoch ist / war die Zuwendung / das Honorar?

Frage 3: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor im Auftrag eines Interessenverbands im Gesundheitswesen oder eines vergleichbaren Interessenvertreters Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, Ausrichtung und / oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren – auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen, oder für (populär-)wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeiten und wie hoch war die Zuwendung / das Honorar?

Frage 4: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit und / oder hat die Institution⁵, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? Falls ja, von wem, für welche Tätigkeit und in welcher Höhe?

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Institution, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres oder der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistungen) von einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter erhalten? Falls ja, von wem, aus welchem Anlass und in welcher Höhe?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, die zu einem Interessenverband im Gesundheitswesen oder einem vergleichbaren Interessenvertreter gehört? Falls ja, von wem und welchen Wert haben diese aktuell?

⁴ Dieses Formblatt erfasst finanzielle Beziehungen zu Interessenverbänden im Gesundheitswesen oder vergleichbaren Interessenvertretern, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie.

⁵ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, ist es ausreichend, die geforderten Angaben auf Ihre Arbeitseinheit (z. B.: Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.) zu beziehen.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt (Version 12/2011):

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

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?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung⁶, die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung⁶, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, 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 ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, 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?

⁶ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

4 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll

4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung

Name	Organisation / Institution / Firma / privat
Bahr, Volker	medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Biester, Katharina	IQWiG
Brandt, Andreas	medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Dintsios, Markos	Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.
Eckerle, Susan	Swedish Orphan Biovitrum GmbH
Ernst, Stefan	Protokollant Sitzungsprotokollarischer Dienst des Landtags NRW
Gogeißl, Martina	Novartis Pharma GmbH
Häck, Hermann-Josef	UCB Pharma GmbH
Hohmann, Christiane	Novartis Pharma GmbH
Iking-Konert, Christof	Roche Pharma AG
Jost, Marco	IQWiG
Kaiser, Thomas	IQWiG
Kekow, Jörn	Berufsverband Deutscher Rheumatologen e. V.
Kerekes, Florina Michaela	IQWiG
Knoerzer, Dietrich	Roche Pharma AG
Koll, Robert	MSD Sharp & Dohme GmbH
Kreutzenbeck, Hans-Joachim	UCB Pharma GmbH
Krobot, Karl	MSD Sharp & Dohme GmbH
Krüger, Klaus	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
Kumke, Thomas	UCB Pharma GmbH
Leverkus, Friedhelm	Pfizer Deutschland GmbH
Löschmann, Peter-Andreas	Pfizer Deutschland GmbH
May, Michael	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Oltrogge, Jens	Swedish Orphan Biovitrum GmbH
Peceny, Markus	MSD Sharp & Dohme GmbH
Plesnila-Frank, Carlotta	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Reimann, Thomas	Pfizer Deutschland GmbH
Richter, Bernd	Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Ruof, Jörg	Roche Pharma AG
Sander, Cornelia	Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e. V.
Sander, Oliver	Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Schneider, Matthias	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
Schürmann, Christoph	IQWiG
Simianer, Stefan	Abbott GmbH & Co. KG
Spannagel, Uwe	Swedish Orphan Biovitrum GmbH
Unnebrink, Kristina	Abbott GmbH & Co. KG
Vervölgyi, Volker	IQWiG

Name	Organisation / Institution / Firma / privat
Wasmuth, Timo	Novartis Pharma GmbH
Windeler, Jürgen	IQWiG (Moderation)
Wolff, Malte	Abbott GmbH & Co. KG
Wolfram, Natalia	IQWiG
Zink, Angela	Deutsches Rheuma-Forschungszentrum

4.2 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung

	Begrüßung und Einleitung
TOP 1	Sensitivitätsanalysen zur Prüfung der Robustheit von Effekten
TOP 2	Monotherapie
TOP 3	Auswertungen von unerwünschten Ereignissen
TOP 4	Unklarheiten zu spezifischen Studien 4.1 Adalimumab: Studie DE009 (ARMADA) – ANCOVA bei den Endpunkten schmerzhaftes Gelenke und geschwollene Gelenke 4.2 Infliximab: Studie C0168T22 (ATTRACT) – statistischer Test beim Endpunkt Morgensteifigkeit
TOP 5	Verschiedenes

4.3 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

Datum: 14.09.2012, 10:00 bis 11:45 Uhr

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

Moderation: Jürgen Windeler

4.3.1 Begrüßung und Einleitung

Moderator Jürgen Windeler: Schönen guten Morgen, wenn die Uhren 10 Uhr anzeigen, wenn Sie alle da und bereit sind, und wenn Sie darauf warten, dass es losgeht, kann es losgehen.

Ich begrüße Sie sehr herzlich zur Erörterung zu den Biologika bei rheumatoider Arthritis, um ein paar Differenzierungen beiseite zu lassen. Ich freue mich, dass Sie so zahlreich gekommen sind. Die Kapazitäten dieses Raumes haben, wie Sie sehen, gerade ausgereicht, um Sie alle unterzubringen. Von hier aus kann ich kein einziges Namensschild lesen. Bitte drehen Sie diese freundlicherweise ein bisschen zu mir; dann haben Sie auch eine Chance dranzukommen.

Bevor wir in die Inhalte einsteigen, mache ich wie üblich – viele von Ihnen werden das kennen – die notwendigen Vorbemerkungen.

Die erste Vorbemerkung ist zwar nicht die wichtigste, aber die wichtigste einleitende: Die Erörterung wird elektronisch und stenografisch aufgezeichnet, und das Wortprotokoll der Erörterung wird ins Internet gestellt, also veröffentlicht. Wir haben Sie in der Einladung darauf hingewiesen. Ich muss Sie jetzt noch einmal darauf hinweisen, dass Sie sich mit Ihrem Erscheinen einverstanden erklärt haben, dass diese Veröffentlichung geschieht. Ich muss Sie auch noch darauf hinweisen, dass Sie, wenn Sie sich das jetzt noch anders überlegen, an dieser Erörterung nicht teilnehmen können. – Da aber nach einer kurzen Denkpause niemand aufsteht, gehe ich davon aus, dass wir jetzt in diesem allgemeinen Einverständnis weiter verfahren können.

Die Erörterung – auch das wiederhole ich an dieser Stelle – dient der Klärung von uns unklaren Aspekten, die aus den eingegangenen Stellungnahmen für uns offengeblieben sind. Sie können also bitte davon ausgehen, dass wir die Stellungnahmen erhalten, sie sorgfältig gelesen und, soweit wir sie hier nicht thematisieren, verstanden haben bzw. verstanden zu haben meinen. Wir wählen dieses Vorgehen auch ausdrücklich deshalb, weil wir vermeiden möchten, dass hier in dieser Runde – ich habe das Zeitmanagement für uns alle im Blick – jetzt noch einmal Grundsatzdiskussionen geführt werden nach dem Motto: Was ist EbM? Was für ein politisches Mandat hat der G-BA? Was ist der Gesetzesauftrag? – All dies gehört hier nicht hin.

Wir würden uns ansonsten gern auf die Fragen konzentrieren, die wir Ihnen in der Tagesordnung mitgeteilt haben, und damit auch nicht Grundsatzfragen wieder ansprechen, die in der vorhergehenden Erörterung zum vorläufigen Berichtsplan aufgekommen sind. Dass unter dem Tagesordnungspunkt „Verschiedenes“ jeder zu Wort kommen soll, dem etwas auf der Seele liegt, ist klar. Aus der Erfahrung aus einigen anderen Erörterungen würde ich Sie freundlich darum bitten, auf das Verlesen von mitgebrachten schriftlichen Statements zu verzichten.

Wir haben Ihnen, wie ich schon gerade gesagt habe, eine Tagesordnung zugeschickt. Die haben Sie gesehen. Haben Sie Anmerkungen dazu? Fehlt Ihnen etwas, was Sie nicht unter „Verschiedenes“ vorbringen könnten, wenn Sie das möchten?

Karl Krobot: Für die Agenda: Wir hätten gern eine Anmerkung zur Studie von De Filippis gemacht.

Moderator Jürgen Windeler: Unter „Verschiedenes“?

Karl Krobot: Unter „Verschiedenes“.

Moderator Jürgen Windeler: Okay, alles klar. – Unter „Verschiedenes“ würde ich Ihnen jede Möglichkeit für Wortmeldungen einräumen. Diese müssen wir jetzt nicht alle hier ankündigen. Weitere Wortmeldungen zur Tagesordnung? – Das sehe ich nicht. Gibt es

irgendwelche weiteren Unklarheiten oder Fragen zum Ablauf? – Das sehe ich auch nicht. Dann würde ich in die Tagesordnung einsteigen. Frau Biester.

Ich habe einen Punkt vergessen, Entschuldigung: Wegen der Aufzeichnung bitte ich Sie, jedes Mal, nicht nur beim ersten Mal, Ihren Namen zu nennen. Besonders bei so vielen Anzuhörenden ist es sonst für den Stenografen und erst recht anhand des Tonbands schwierig, die Wortbeiträge zuzuordnen.

4.3.2 Tagesordnungspunkt 1: Sensitivitätsanalysen zur Prüfung der Robustheit von Effekten

Katharina Biester: Im Vorbericht wurden für bestimmte Situationen Sensitivitätsanalysen berechnet, um die Robustheit der Ergebnisse einschätzen zu können. So wurde häufig ein hohes Verzerrungspotenzial festgestellt, weil bedeutsame Unterschiede bei den Raten der Patienten vorlagen, die wegen fehlender Wirksamkeit oder einer Therapieanpassung die Studie vorzeitig abgebrochen hatten. Dass dies zu Verzerrungen führen kann, wurde uns in den Stellungnahmen auch teils bestätigt.

Im Vorbericht wurde als „bedeutsamer Unterschied“ ein Unterschied in den Raten von 10 Prozentpunkten und mehr definiert. Gleichzeitig zeigten sich in den Studien aber zum Teil auch große Effekte. Für keine der Studien lagen dem IQWiG zusätzliche Ersetzungsstrategien vor, die wir als Sensitivitätsanalysen hätten heranziehen können. Vor diesem Hintergrund wurden die im Vorbericht durchgeführten Sensitivitätsanalysen gerechnet, um in einer Situation mit großem Effekt, aber hohem Verzerrungspotenzial die Aussagesicherheit bei robustem Ergebnis zu erhöhen, also beispielsweise von einem Hinweis auf einen Beleg. Die Annahmen für diese Analysen wurden im Vorbericht beschrieben und mit Veröffentlichung des Vorberichts zur Diskussion gestellt.

Vor diesem Hintergrund möchten wir den Stellenwert der LOCF-Methode ansprechen. So wurde in der Stellungnahme der Firma Pfizer, aber auch der Firma UCB und vom VfA, darauf hingewiesen, dass LOCF als Standardverfahren für die Ersetzung fehlender Werte gilt. Die Firma Pfizer hat aber auch an anderer Stelle ihrer Stellungnahme 2 Arbeiten genannt, in denen sich deutliche Aussagen gegen LOCF finden. So werden hier Carpenter und Kenward 2007 sowie Burzykowski et al. 2010 genannt. In ihren Arbeiten weisen Carpenter und Kenward sowie Burzykowski et al. darauf hin, dass LOCF zu verzerrten Effekten führen kann und dass LOCF nicht bei Erkrankungen verwendet werden sollte, bei denen eine Verschlechterung im Zeitverlauf erfolgt. Auch Röhmel 2012, der die Sensitivitätsanalysen des IQWiG kommentiert hat und von der Firma Pfizer in der Stellungnahme zitiert wird, trifft die grundsätzliche Aussage, dass LOCF zur Über- bzw. Unterschätzung von Effekten führen kann. Außerdem wird ebenfalls in der Stellungnahme von Pfizer beschrieben, dass „Ad-hoc“-Ansätze in der Literatur, unter Zitierung von Wood et al. 2005, als eher unterlegen gegenüber anderen Ersetzungsverfahren beschrieben werden.

Hierzu möchten wir beitragen, dass aber gerade LOCF ein solches Ad-hoc-Verfahren ist. Aus unserer Sicht scheinen die Aussagen in der Stellungnahme bezüglich des Stellenwerts von LOCF widersprüchlich zu sein. Wir konnten den Widerspruch nicht auflösen und würden Sie gern bitten, ihn für uns aufzulösen.

Friedhelm Leverkus: Gerne will ich versuchen, darauf zu antworten. LOCF ist eine Standardmethodik. Das ist sicherlich richtig. Natürlich gibt es auch Diskussionen darüber, inwieweit LOCF zu verzerrten Schätzern führen kann, insbesondere bei fortschreitenden Erkrankungen wie zum Beispiel Alzheimer.

Wir hatten auch beim Alzheimer-Bericht diese Dinge schon einmal diskutiert. Wir hatten, wenn Sie sich erinnern, eine Analyse der LOCF-Daten und andere Methoden vorgelegt, wo sich aber gezeigt hatte, dass trotz dieser fortschreitenden Erkrankungen LOCF stabil ist.

Aus theoretischer Sicht werden natürlich andere Alternativen vorgeschlagen. Wir haben auch Alternativverfahren angewandt, die zum Beispiel auch von Kenward und auch von Burzykowski vorgeschlagen werden. Sie hatten ja nicht die Möglichkeit das durchzuführen, weil Sie keine Daten auf Patient Level haben. Wir haben Ihnen das zur Verfügung gestellt.

(Zustimmung von Katharina Biester)

Generell ist LOCF ein Standardverfahren. Die Behörden haben zum Beispiel in unserer COMET-Studie, in der wir LOCF angewandt haben, LOCF bei diesem Datensatz nicht kritisiert. Daher können wir sicherlich davon ausgehen, dass bei dieser COMET-Studie LOCF ein valides Verfahren ist – insbesondere in der Situation, wenn wir uns fragen, wie jetzt hier der Fall: Wie verhalten sich Patienten, die wegen Unwirksamkeit abbrechen? – Es geht jetzt nur um die Patienten, die wegen Unwirksamkeit abbrechen. Da ist es erst recht legitim und auch valide, denke ich, wenn man den LOCF-Wert ab dem Zeitpunkt fortschreibt. Denn die Patienten brechen gerade deshalb ab, weil der Behandlungserfolg so schlecht ist.

Bei unerwünschten Ereignissen ist es so, dass für das IQWiG der Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse ein Endpunkt ist, um darüber Aussagen zu machen. Man könnte im Prinzip jetzt hier sogar so weit gehen, dass man, folgt man der Logik, den Abbruch wegen Unwirksamkeit sogar als Endpunkt nimmt.

Christoph Schürmann: Wenn Sie nun einerseits sagen, dass LOCF ein Standardverfahren sei oder als solches etabliert sei, sollten wir vielleicht unterscheiden: Was heißt „Standard“? „Standard“ kann einerseits bedeuten, dass es sich um ein Verfahren handelt, das häufig eingesetzt wird. Es kann auch bedeuten, dass es sich um ein Verfahren handelt, das tatsächlich wissenschaftlichen Standards genügt.

(Nicken von Friedhelm Leverkus)

Beim letzten Punkt haben wir unsere Zweifel, insbesondere wenn wir zum Beispiel auf die zitierte Carpenter-Arbeit zurückblicken. Sie sagt, dass LOCF grundsätzlich als ein nicht sinnvolles Verfahren erscheint.

Sie haben jetzt gemeint, dass LOCF in der Auswertung oder bei den Studiendaten von Pfizer durchaus als valide angesehen werden könnte. Ich sehe jetzt den Widerspruch bei den Vergleichen verschiedener Analyseverfahren, die verwendet wurden, am Beispiel der Nachberechnungen, die Sie im Rahmen der Stellungnahme eingereicht haben. Das sind sehr hilfreiche Analysen für uns gewesen. Das finden wir sehr sinnvoll. Wir sind dankbar dafür, dass das erfolgt ist.

(Nicken von Friedhelm Leverkus)

Wenn man jetzt beispielsweise einen Endpunkt herausgreift – ich habe zum Beispiel die schmerzhaften Gelenke vorliegen –, sehen wir, wenn wir uns nur einmal den Effektschätzer anschauen, dass er für die LOCF-Analyse mit etwa einer Änderung von 20 % plus / minus grob etwa doppelt so groß ist wie die Ergebnisse der anderen Analyseverfahren, die etwa bei 10 % liegen. Wenn man diese Unterschiede sieht, ist es schwer nachvollziehbar zu sagen, dass LOCF hier eine valide Methode ist, weil sie doch den anderen Ergebnissen ähnlich ist.

Friedhelm Leverkus: Ich will nicht sagen, dass Sensitivitätsanalysen nicht sinnvoll sind. Wir haben sie ja durchgeführt. Aber die unterschiedlichen Abbruchraten bzw. Abbrüche wegen Unwirksamkeit sollten nicht dazu führen, dass generell mehr als eine Abstufung irgendwo da ist.

Wie gesagt: Es mag durchaus Situationen bei dem einen oder anderen Endpunkt geben, in denen LOCF zu einer Verzerrung führen kann; das will ich gar nicht bestreiten. Ich kenne die Arbeit von Carpenter auch und denke, dass man generell, insbesondere wenn man Studien plant, auch mal diese neueren Methoden, diese Multiplen-Imputations-Methoden, anwenden sollte – nicht nur LOCF.

Aber wir sind im Prinzip auch nicht in der Situation, in der wir eine Studie planen, sondern wir haben Daten vorliegen, die auch schon von anderen Behörden beurteilt worden sind. Wir sollten diese Situation auch berücksichtigen.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Richter.

Bernd Richter: Ich möchte bloß sagen: Dass LOCF häufig angewandt wird, ist klar. Es ist aber keine Standardmethode, jedenfalls nicht, wenn man methodologische Kriterien anlegt. Zum Beispiel gehen Fleming, „Annals of Internal Medicine“, (akustisch unverständlich), „British Medical Journal“ und sogar im rheumatologischen Bereich Wong in „Contemporary Clinical Trials“ 2010 sehr kritisch mit dieser Methode um. Selbst im spezifischen

Krankheitsbereich sollte man vorsichtig sein, das als Standardmethode zu verwenden. Aber Sie haben auch schon angedeutet, dass eventuell bessere Verfahren zur Verfügung stehen.

(Friedhelm Leverkus: Ja!)

– Die gibt es natürlich auch. Das beste Verfahren wäre, Missing Data so weit wie möglich überhaupt zu vermeiden. Denn alle Verfahren sind letztlich fehleranfällig. Das wissen wir ja.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Schürmann.

Christoph Schürmann: Eine Nachfrage habe ich noch hinsichtlich der Abbrecherproblematik. Würden Sie denn meinen, dass dies wegen der hier bestehenden großen Unterschiede in den Abbruchraten ein Motiv ist, aus dem man LOCF begründeterweise anwenden könnte?

Friedhelm Leverkus: Zwei Dinge: Ein wesentlicher Punkt in der Diskussion ist sicherlich, dass man versuchen muss, bei prospektiven Studien die Abbruchraten zu verringern und bis zum Ende zu verfolgen. Da gab es neulich eine Diskussion in „Statistics in Medicine“. Ich glaube, vor etwa 4 Wochen gab es da einen interessanten Artikel. Das ist, denke ich, die Hauptstrategie, dass man versucht, die zu vermeiden. Wie gesagt: Wir sind in einem retrospektiven Feld. Da haben wir nicht die Möglichkeit, sondern wir müssen mit den Daten umgehen. – Herr Schürmann, könnten Sie noch einmal Ihre Frage wiederholen?

Christoph Schürmann: Gerne. Die Frage war, ob Sie die Tatsache, dass die Abbruchraten sehr unterschiedlich sind, als einen legitimen Grund sehen, dass man eine LOCF-Analyse sinnvollerweise durchführen könnte?

Friedhelm Leverkus: Generell ist natürlich die Frage: Warum brechen die Patienten ab? Was ist der Abbruchgrund? Was für ein Modell habe ich vom Krankheitsverlauf? Wenn man fortschreitende Erkrankungen hat ... Bei Alzheimer würde man heute sicherlich sehr kritisch diskutieren, ob man irgendwo noch LOCF machen kann. Denn es gibt auch Hinweise, dass es nichts ausmacht, wenn die Beobachtungszeit relativ kurz ist. Aber hier sind wir in der konkreten Situation, dass wir nicht über Abbrecher per se reden, sondern wir reden über Abbrecher wegen Unwirksamkeit. Wenn ich einen Wirksamkeitsparameter habe und wegen Unwirksamkeit abbreche, ist es eine andere Situation, als wenn man einen anderen Parameter und andere Abbruchgründe hat, die eine Rolle spielen.

Wie gesagt: In der Situation könnte man sogar überlegen, dass man das als Endpunkt nimmt, wie Sie es bei unerwünschten Ereignissen machen.

Moderator Jürgen Windeler: Frau Biester.

Katharina Biester: Ich hatte die Frage nach dem Widerspruch gestellt. Das löst sich für mich noch nicht auf. Sie haben in Ihrer Stellungnahme auch bestätigt, dass das zu Verzerrungen

führen kann. Sie hatten jetzt noch einmal für LOCF gesprochen, gleichzeitig nach meinem Eindruck auch ein bisschen gegen LOCF.

(Friedhelm Leverkus: Ja, genau!)

Sie haben uns die Sensitivitätsanalysen nachgereicht, die uns dabei sehr helfen. Der Widerspruch in der Stellungnahme löst sich für mich dadurch noch nicht auf.

Friedhelm Leverkus: Der Widerspruch bleibt. Er muss auch bleiben, weil die Welt so kompliziert ist, dass man da nicht Ja oder Nein sagen kann.

(Teilweise Heiterkeit)

Wir haben einmal die Situation retrospektiv/nicht retrospektiv. Wir haben unterschiedliche Indikationen, wir haben unterschiedliche Abbruchgründe. Daher gibt es Situationen, in denen LOCF sicherlich gut ist. Wenn ich eine Studie zu planen hätte, würde ich vielleicht heute auch noch sagen: Okay, ich mache LOCF, das passt. – Es gibt Situationen, wenn ich planen würde, wo ich das nicht machen würde. Das ist relativ klar.

Daher ist es meines Erachtens so eine komplizierte und diffizile Frage, auf die man nicht mit Ja oder Nein antworten muss, sondern bei der man versuchen muss, zwar nicht den Widerspruch zu lösen, aber den Widerspruch wahrzunehmen, und wenn man Entscheidungen zu treffen hat, eine vernünftige Interpretation dieser Daten zu haben.

Moderator Jürgen Windeler: Okay.

Thomas Kaiser: Genau das war der Grund, warum wir weder die LOCF-Daten als solche vollständig verworfen

(Zustimmung von Friedhelm Leverkus)

– sie sind ja dargestellt –, noch sie allein interpretiert,

(Zustimmung von Friedhelm Leverkus)

sondern Sensitivitätsanalysen durchgeführt haben, weil es genau dieses Problem gibt.

Wir teilen auch Ihre Ansicht nicht, wenn ich das so richtig verstanden habe: Wenn die Daten so erhoben worden sind bzw. wenn die Auswertungen so durchgeführt worden sind, muss man mit nun mal mit dem leben, was da so da ist. – Das, denke ich, sollte man nicht machen, sondern man sollte mit dem Wissen, das man heute hat, die Daten selbstverständlich interpretieren. Nichts anderes würde man zum Beispiel im Diabetes-Bereich mit HbA1c-Daten machen, nach dem, was man jetzt darüber weiß im Typ-II-Bereich. Da würde man auch nicht sagen: Weil die Zulassungsbehörden das jahrelang akzeptiert haben, reicht uns für den

Nachweis eines Zusatznutzens, dass der HbA1c-Wert im Vergleich der einen zur anderen Therapie gesenkt wird.

Selbstverständlich möchten wir mit den Daten jetzt mit dem heutigen Wissen umgehen. Dafür haben wir die Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Das war die für uns beste Möglichkeit, weil wir die individuellen Daten nicht haben.

(Zustimmung von Friedhelm Leverkus)

Es ist gut, dass Sie solche Daten nachgereicht haben. Sie zeigen im Grunde genommen, dass Ihre Sensitivitätsanalysen in einem Bereich liegen, in dem auch unsere Sensitivitätsanalysen liegen – mit der Ausnahme, dass Ihre Analysen präziser sind.

(Zustimmung von Friedhelm Leverkus)

Das ist aber erklärlich, weil Sie auf die individuellen Daten zurückgreifen konnten. Also glaube ich, nach allem, was jetzt besprochen wurde: Es gibt diesen Konflikt. LOCF ist problematisch. Man versucht jetzt, damit umzugehen. Man kann da mit Sensitivitätsanalysen umgehen. Diejenigen, die Sie durchgeführt haben, zeigen eine ähnliche Richtung wie diejenigen, die wir durchgeführt haben. Ich würde eigentlich sagen: Da sind wir ganz sinnvoll vorgegangen. – Das war nur meine Zusammenfassung.

Friedhelm Leverkus: Es freut mich, dass wir da auf der gleichen Ebene sind. Retrospektiv/Prospektiv ist sicherlich schon noch ein Punkt. Denn aus einer prospektiven Perspektive würde ich Herrn Richter recht geben: Man muss vermeiden, dass Missing Values auftreten, was man sicherlich nicht kann.

Auch wenn man beurteilt, ist es schon ein Unterschied, ob irgendjemand mal draufgeschaut hat oder nicht. Das sollte man sicherlich auch noch berücksichtigen.

Generell denke ich, dass die Frage der Missing Values für die Entscheidung, die das IQWiG zu treffen hat, wichtig ist. Das ist ein komplizierter Fall. Wir sind uns hier sicherlich noch ein Stück nähergekommen, aber in der wissenschaftlichen Diskussion – auch außerhalb dieses Raumes – sollte diese Diskussion noch weitergeführt werden. Ich würde mich freuen, wenn das beim nächsten „IQWiG im Dialog“ ein Thema wäre.

(Thomas Kaiser nickt.)

Moderator Jürgen Windeler: Herr Dintsios.

Markos Dintsios: Bezugnehmend auf das, was Herr Kaiser gesagt hat: Hier ging es im Beispiel aber nicht um die Qualität eines Endpunktes, sondern um den Umgang mit Missing Data, also Imputationsverfahren. Das ist eine methodologische Frage, keine Qualitätsfrage eines Endpunktes, weil Sie das HbA1c-Beispiel zitiert haben.

Das Zweite ist: Herr Richter hat natürlich recht. Aber das ist eine Idealwelt, eine Idealkonstellation. Wir haben es aber mit Studien zu tun, die älter sind. Das heißt, auch Herr Leverkus hat recht: Wir können das nicht mehr prospektiv kiten, wir müssen sie retrospektiv betrachten.

Die Frage, die sich stellt, lautet: Wenn man davon ausgeht, dass LOCF vielleicht in diesen Fällen bei fortschreitenden Erkrankungen keine ideale Imputationsmethode darstellt, müsste man vielleicht auch überlegen, welche Imputationsverfahren es gibt. Schließen wir mal die Idealkonstellation bzw. die Idealwelt von Herrn Richter aus. Es wäre gut, wenn wir sie hätten, aber wir haben sie in diesem Fall nicht.

So gesehen kann man den Herstellern keinen Vorwurf machen – auch in Anbetracht dessen, dass die Zulassungsbehörden dieses methodische Vorgehen damals und auch heute durchaus akzeptieren.

Moderator Jürgen Windeler: Ich habe jetzt hier gar keinen Vorwurf an irgendeine Hersteller gemacht. Wir haben gemeinsam festgestellt, dass es eine komplexe Situation ist, die durch verschiedene Umstände so entstanden ist. Wir haben gemeinsam festgestellt, dass wir diese komplexe Situation sinnvollerweise durch Sensitivitätsanalysen angehen. Etwas anderes bleibt einem auch kaum übrig.

Wir haben gemeinsam festgestellt, dass wir in den Sensitivitätsanalysen zu ziemlich ähnlichen Ergebnissen kommen, jedenfalls was diese konkreten Analysen angeht.

Insofern scheint auch ein Hinweis, den wir in den Stellungnahmen gesehen haben, dass die Analysen des IQWiG hyperkonservativ seien, nicht so ganz nachvollziehbar für mich. Aber insofern habe ich im Moment einen relativ breiten, freundlichen Konsens wahrgenommen, was das Vorgehen und die Inhalte angeht, und keinen Vorwurf an irgendwen. – Herr Dintsios.

Markos Dintsios: Der Vorwurf ist rhetorisch und nicht auf einer Auseinandersetzungsebene gemeint. Aber wir haben vorhin gehört, dass diese Imputationsmethode, was LOCF anbelangt, durchaus zu Über- und Unterschätzungen führen kann. Ich kenne persönlich keine einzige Imputationsmethode, die dies auch nicht machen könnte. So gesehen ist es eigenartig, eine herauszugreifen und zu sagen: Sie hat diese und jene Eigenschaften. – Fast alle Imputationen können zu gewissen Verzerrungen führen – sowohl zu Über- als auch zu Unterschätzungen. So betrachtet unterscheidet sich das LOCF-Verfahren nicht von anderen Imputationsverfahren, was diese Eigenschaft bzw. dieses Charakteristikum anbelangt.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Schürmann.

Christoph Schürmann: In dem Fall, den wir hier hatten ... Es ist natürlich richtig, dass verschiedene Imputationsverfahren natürlich immer eine Über- oder Unterschätzung des

wahren Effektes liefern werden, den man natürlich nicht kennt und als solchen nicht bestimmen kann.

Bei der genaueren Untersuchung von LOCF-Verfahren hat sich gezeigt, dass die systematischen Verzerrungen bei LOCF doch in einer deutlicheren Weise zutage treten, als dies bei anderen Verfahren der Fall ist. Es gibt auch Beispieluntersuchungen von LOCF gegen die auch hier bei einigen Wirkstoffen vorgenommenen MMRM-Analysen, bei denen sich in Simulationen gezeigt hat, dass die LOCF-Verfahrenstechnik eine Unterlegenheit bezüglich der Einhaltung des Alpha-Fehlers bzw. auch der Verzerrung darstellt. Aus diesem Grund kann man sicher alle Verfahren, von denen man gemeinsam sagen kann, dass sie über- oder unterschätzen können, folgendermaßen einteilen: Verfahren, die eine stärkere bzw. bedeutsamere Verzerrung liefern, und solche, die dies weniger tun.

LOCF gehört aus unserem Blickwinkel zu denjenigen Verfahren, die eher eine deutlichere oder schwerwiegendere Verzerrung ermöglichen.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Leverkus.

Friedhelm Leverkus: Ich möchte 2 Punkte ansprechen. Ich denke nicht, dass das, was wir geschrieben haben, als Vorwurf gemeint war, sondern nur als wissenschaftliche Auseinandersetzung.

Das Verfahren – gerade bei Raten –, was Sie vorgeschlagen haben, ist in gewisser Weise sehr konservativ. Es sind auch andere Verfahren denkbar, die nicht so konservativ sind. Denn setzt man dieses Verfahren voraus, gibt es Situationen, in denen man auch ein sehr wirksames Medikament, wie es in dem Beispiel angeführt ist, überhaupt nicht mehr erkennen kann.

Daher war das der Punkt, um zu sagen: Sie haben nicht immer die Möglichkeit, auf IPD-Daten zurückzugreifen, und schlagen ein sehr konservatives Verfahren vor, was man sicherlich in der wissenschaftlichen Öffentlichkeit diskutieren muss, wenn man das so machen will, wie Sie es irgendwo gemacht haben.

(Zustimmung von Moderator Jürgen Windeler)

Punkt 2. Zur Ehrenrettung von LOCF: Es mag sicherlich Situationen geben, in denen das der Fall ist und in denen LOCF so unterstützt. Aber es hängt dann wieder davon ab, was für ein Modell ich da voraussetze und wie das irgendwo wirkt. Wenn ich eine progressive Erkrankung habe, ist relativ klar, dass ich dann natürlich eine größere Unterstützung bzw. einen großen Fall habe, als wenn ich einen Wirksamkeitsparameter nehmen und davon ausgehen würde, dass er absinkt und dass es schlechter wird oder möglicherweise auch bleibt bei den Patienten, die wegen Unwirksamkeit abbrechen.

Wir sind in der Situation, in der es Abbruch wegen Unwirksamkeit gibt. Da muss man sicherlich auch schauen: In welcher Situation befinden wir uns, wenn wir LOCF gegenüber anderen Verfahren betrachten?

Moderator Jürgen Windeler: Herr Kaiser.

Thomas Kaiser: Die Anwendung einer konservativen Strategie bei unseren Sensitivitätsanalysen beruht natürlich eindeutig auf der Fragestellung. Wir sehen einen großen Effekt, und wir wollen wissen, ob dieser Effekt robust ist. Deswegen geht man erst einmal mit einer konservativen Sensitivitätsanalyse da heran.

Ich wäre ein bisschen vorsichtig mit dem Begriff „hyperkonservativ“, denn irgendwann gehen einem die Begriffe aus. Das, was wir gemacht haben, ist nicht das Konservativste, was man machen kann.

(Zustimmung von Friedhelm Leverkus)

Darüber hinaus gibt es noch viele, viele konservativere Sachen. Irgendwann sind Sie bei „supermegahyperkonservativ“.

(Teilweise Heiterkeit)

Ich weiß nicht, ob das so sinnvoll ist.

Es ist eine Ersetzungsstrategie bzw. eine Strategie, die aus unserer Sicht eine mögliche realistische darstellt. Es ist richtig: Sie ist konservativ – bedingt durch die Fragestellung. Es gibt stärker konservative und weniger konservative. Eigentlich sehen wir uns eher durch Ihre Analysen bestätigt, dass wir da in einem richtigen Bereich sind, weil Ihre Analysen ähnliche Effekte zeigen.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Leverkus.

Friedhelm Leverkus: Eine kurze Frage, dann bin ich fertig. Ich entnehme Ihren Ausführungen, dass Sie auch mit den Schlüssen, die wir aus unseren Analysen ziehen, konformgehen?

Thomas Kaiser: Wir diskutieren heute nicht, was genau im Abschlussbericht stehen wird. Aber wir haben schon mehrfach beschrieben, dass wir die Analysen sehr hilfreich finden.

Friedhelm Leverkus: Okay, danke schön.

Moderator Jürgen Windeler: Wir haben den Vorschlag gehört, dieses Thema in „IQWiG im Dialog“ einzubringen. Die Diskussion ging auch schon ein bisschen in die Richtung. Das zeigt mir, dass wir diesen Tagesordnungspunkt abschließen könnten, wenn es keine

Wortmeldungen mehr dazu gibt. – Ich sehe keine Wortmeldungen. Damit kommen wir, Frau Biester, zu TOP 2.

4.3.3 Tagesordnungspunkt 2: Monotherapie

Katharina Biester: Die Wirkstoffe Adalimumab der Firma Abbott, Certolizumab der Firma UCB, Etanercept der Firma Pfizer und Tocilizumab der Firma Roche sind sowohl in der Kombinationstherapie mit Methotrexat, abgekürzt MTX, als auch unter bestimmten Voraussetzungen in Monotherapie, also ohne Kombination mit MTX, zugelassen. Eine der Voraussetzungen ist eine MTX-Unverträglichkeit. Darüber hinaus finden sich in den Fachinformationen für die Wirkstoffe unterschiedliche Formulierungen – so ist je nach Wirkstoff eine weitere Voraussetzung gegeben, wenn eine weitere Behandlung mit MTX „nicht sinnvoll“, „ungeeignet“, „nicht möglich“ oder „unangemessen“ ist.

Die für die vorliegende Nutzenbewertung bisher identifizierten Studien in Monotherapie bilden diese Voraussetzungen nicht ab. Für den Einschluss in die Nutzenbewertung bedarf es einer klaren Beschreibung beispielsweise in den Ein- und Ausschlusskriterien.

Einige der Stellungnehmenden sind der Ansicht, dass die vom IQWiG aus diesem Grund ausgeschlossenen Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden sollten. Uns ist in diesen Studien aber die praktische Umsetzung von „nicht sinnvoll“, „ungeeignet“, „nicht möglich“ oder „unangemessen“ unklar. Darüber hinaus fragen wir uns, wie „MTX-Unverträglichkeit“ von mangelndem Therapieerfolg abgegrenzt wird. So ist bei mangelndem Therapieerfolg eine weiterführende MTX-Gabe möglich, da MTX häufig, wie in allen eingeschlossenen Studien, in Kombination mit einem Biologikum weitergeben wird. – Könnten Sie uns das bitte erläutern?

Moderator Jürgen Windeler: Herr Krüger, bitte.

Klaus Krüger: Zunächst muss man sagen, dass natürlich im praktischen Alltag die Monotherapie eine außerordentlich große Rolle spielt. Etwas 30 % der Patienten unter Biologika sind aus verschiedenen Gründen monotherapeutisch behandelt. Wir haben als Verschreiber gar keine andere Chance. Wenn MTX nicht mehr gegeben werden kann, ist keine andere Kombination zugelassen. Also ist die Nutzenbewertung sicherlich von sehr großer Bedeutung für die Patienten.

Um so eine Nutzenbewertung durchzuführen, haben Sie nicht sehr viele Möglichkeiten. Im Prinzip könnten Sie vom Studiendesign eine Head-to-Head-Studie durchzuführen, um zu schauen: Wie gut sind die verschiedenen Biologika in der Monotherapie? – Diese Entwicklung fängt gerade erst an. Das war nach dieser Bestandsaufnahme sozusagen die erste Studie, die vorgestellt wurde. Ansonsten aber kann man, um zu sagen, dass ein Biologikum in der Monotherapie nützlich ist, nur eine Studie versus MTX durchführen oder eine Studie „Biologikum Monotherapie versus Kombination mit MTX“. In beiden Fällen können Sie natürlich ... Wenn Sie streng nach den Labelformulierungen, die Sie gerade genannt haben,

vorgehen, schließt das die Durchführung einer Studie aus, weil man nicht randomisieren kann, wenn sich MTX vorher schon als nicht mehr einsetzbar erwiesen hat. Das würde bedeuten, dass man nach Ihren Kriterien den Nutzen der Monotherapie, der für die Patienten sehr wichtig ist, überhaupt nicht feststellen könnte.

Moderator Jürgen Windeler: Frau Biester.

Katharina Biester: Ich sehe das Problem, das Sie gerade geschildert haben, dass das in der Praxis anders läuft. Nur wir sind in der Situation, dass wir eine bestimmte Fragestellung haben, die wir im Zulassungsstatus beantworten müssen. Wir sagen nicht, dass diese Studien, die Sie gerade beschrieben haben, nicht durchgeführt werden können. Das ist nur eine andere Fragestellung, die wir nicht beantworten. Für uns muss sich das in den Studien abbilden, damit wir wissen, ob der Zulassungsstatus berücksichtigt ist. Das tut es in den Studien nicht, die wir ausgeschlossen haben.

Klaus Krüger: Im Prinzip bedeutet das aber, dass Sie eine für den Patientennutzen sehr wichtige Fragestellung einfach ausklammern müssen, wenn Sie so strikt nach dem Wortlaut des Labels vorgehen, der noch dazu, wie Sie selbst gesagt haben, für die einzelnen Substanzen ganz unterschiedlich ist und der sich im Übrigen auch historisch geändert hat. Zum Anfang des Jahrtausends, um 2000 herum, waren die Bedingungen noch andere, als sie jetzt sind. Wenn Sie diese Vorbedingung nicht lockern, lassen Sie einen ganz wichtigen Aspekt in der Nutzenbewertung außer Acht.

Moderator Jürgen Windeler: Frau Zink.

Angela Zink: Ich würde es gern einmal, damit ich es verstehe, so formulieren: Sie wollen doch wissen, ob die Monotherapie wirksam ist und ob diese Präparate auch ohne begleitende DMARD-Therapie wirksam sind. Da leuchtet es mir nicht ganz ein, dass Sie alle Studien ausschließen, die Sie wegen Unverträglichkeit des MTX ausgeschlossen haben. Wirksamkeit und Unverträglichkeit sind 2 unterschiedliche Paar Stiefel. Die Frage „Ist eine Monotherapie wirksam?“ können Sie natürlich aufgrund der vorliegenden Studien beantworten.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Kaiser.

Thomas Kaiser: Wir klammern diese Fragestellung nicht aus, sondern die Fragestellung haben wir natürlich innerhalb des Berichts. Die Frage ist nur: Gibt es Datenmaterial, das die Fragestellung beantworten kann?

(Angela Zink nickt.)

Die Frage ist, ob sich Patienten, die nicht dem Zulassungsstatus entsprechen, tatsächlich anders in ihrer Krankheit verhalten, als es eigentlich im Zulassungsstatus beschrieben ist. Das kann man historisch begründen, das kann man sinnvoll oder weniger sinnvoll finden. Auf jeden Fall: Dafür sind diese Präparate zugelassen. Die Frage ist, ob Studien, die an anderen

Patienten durchgeführt worden sind, eine Aussage für diese Fragestellung, die wir haben, treffen können.

Ich sehe nicht – das habe ich auch in den Stellungnahmen nicht gesehen –, dass klar ist, dass sich diese Patienten genau gleich verhalten und dass man die Ergebnisse aus solchen Studien entsprechend übertragen könnte. Es wäre eine Möglichkeit, dass man sagt: Diese Ergebnisse lassen sich auf jeden Fall ... Diese Patienten sind im Grunde genommen ... Hinsichtlich ihrer Ergebnisse ist klar, dass das gleich ist. – Dann könnte man solche Studien verwenden. So etwas sehen wir in unseren Methoden explizit vor. Aber ich sehe in den Stellungnahmen keine einzige Ausführung dazu, dass das so ist – insbesondere nicht eine wissenschaftliche Darstellung, Begründung und Beschreibung der Effekte aus entsprechenden Untersuchungen.

Peter-Andreas Löschmann: In unserer Stellungnahme haben wir wenigstens versucht, durch Subgruppenanalysen der Studien, die durchgeführt wurden – eine der Studien kannten Sie nicht, die 315er-Studie aus Japan, die 309er-Studie versus Sulfasalazin; ich rede jeweils von Etanercept –, diese Patientenpopulationen konservativ zu beschreiben und aus dem Datenmaterial zu extrahieren. Wir haben Ihnen die Daten dargestellt. Es geht darum, Patienten zu haben, die Unverträglichkeiten gegen MTX haben oder MTX-Versager sind. Ich denke, das war bzw. ist wissenschaftlich sauber. So weit konnten wir gehen. Ich habe nicht ganz verstanden, Herr Kaiser, was Sie darüber hinaus vermisst haben.

Thomas Kaiser: Ich bin weniger auf diese Analyse gekommen – dazu gibt es gegebenenfalls gleich auch noch einmal eine Frage –, sondern mir geht es um die allgemeine Aussage. Man kann grundsätzlich die Studien, die in der Monotherapie bislang durchgeführt worden sind, vollständig für eine Aussage innerhalb der jetzigen Fragestellung verwenden. Dazu sehe ich in den Stellungnahmen keine Ausführungen.

Denn das war etwas ... Herr Krüger hat gesagt, dass es Studien gibt und man sie nehmen sollte. Auch Frau Zink hat gesagt, man könne aus diesen Studien eine Nutzenbewertung machen. Natürlich kann man sich diese Studien anschauen, und natürlich kann man Effekte aus den Studien beschreiben. Die Frage ist aber: Sind diese Effekte, die man in den Studien sieht, für die Patienten gültig, die von dem zugelassenen Anwendungsgebiet umfasst sind? Dazu brauchen wir keine Meinungen, sondern eine wissenschaftliche Grundlage, die beschreibt, dass sich die Effekte zwischen diesen beiden Gruppen tatsächlich nicht unterscheiden.

Moderator Jürgen Windeler: Ich habe Herrn Krüger, Frau Zink und Herrn Richter auf meiner Liste.

Klaus Krüger: Es gibt umgekehrt aber auch nicht den geringsten Beleg dafür, dass sich Patienten, die MTX nicht mehr vertragen, bezüglich der Wirkung eines Biologikums anders als Patienten verhalten, die einfach a priori in eine solche Studie eingeschlossen worden sind, wo randomisiert sozusagen der Effekt versus MTX-Therapie verglichen wird. Diesen Beleg

gibt es nicht nur bei dieser Fragestellung nicht, sondern meines Wissens – ich weiß nicht, Angela, ob Du mich da korrigierst – es ist auch sonst nie gezeigt worden, dass sich Patienten, die irgendeine Unverträglichkeit zeigen, im Wirkungsverhalten anders als solche verhalten, die von vornherein eingeschlossen werden und diese Substanz noch nicht bekommen haben.

Moderator Jürgen Windeler: Frau Zink.

Angela Zink: Das ist auch genau mein Punkt. Wir haben große Studien, die sich mit den Fragen beschäftigen: Was präjudiziert späteres Therapieversagen? Was präjudiziert späteres Abbrechen wegen Nebenwirkungen? Da weiß man natürlich, dass ein Patient, bei dem eine Therapie einmal versagt hat, ein höheres Risiko hat, dass die zweite Therapie versagt. Wir wissen auch, dass ein früherer Abbruch wegen Nebenwirkungen den späteren Abbruch wegen Nebenwirkungen präjudiziert. Also: Die Patienten bleiben letztlich in ihrem Track.

Wofür es überhaupt keinen einzigen Beleg gibt, ist die Frage, ob die Wirksamkeit einer Therapie durch einen vorherigen Abbruch wegen Nebenwirkungen verändert wird. Das ist eigentlich der Punkt. Ich denke, Sie haben für Ihren Ansatz keinen empirischen Beleg.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Richter.

Bernd Richter: Erst einmal hatten wir das grundsätzliche Problem schon ein bisschen im Rahmen der Stellungnahmen zum Berichtsplan andiskutiert. Das Problem besteht erst einmal darin, dass die Versorgungsrealität nicht deckungsgleich mit der wissenschaftlichen und fast weniger mit der Zulassungsrealität ist. Das Problem ist jetzt, dass wir uns im Rahmen des Auftrags des G-BA bewegen müssen. Das heißt, wenn wir von diesen Studien nicht explizit Informationen haben, welcher Anteil der Patienten ... Wenn wir nicht überhaupt substanzielle Informationen darüber haben, in welchem Rahmen eine MTX-Unverträglichkeit aufgetreten ist – wie immer sie auch definiert sei; es ist auch ein Punkt, dass man das unterschiedlich definieren kann –, ist es praktisch unmöglich, diese Studien im Rahmen dieses Auftrags aufzunehmen, es sei denn – das würde ich sehr begrüßen –, dass der G-BA einen Folgeauftrag machen würde, in dem er die Monotherapie adäquat beurteilen lässt. Das wäre dann kein Problem. Aber im Rahmen dieses Auftrags und bei der vorhandenen Datenlage ist das ein Problem.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Kaiser.

Thomas Kaiser: Frau Zink, Sie haben gerade gesagt, wir hätten keine empirischen Belege für unser Vorgehen. Aber das ist genau meine Frage. Sie haben gerade gesagt, es gebe keinen Beleg dafür, dass man diese Annahme treffen kann. Ist das denn untersucht worden? Kennen Sie solche Untersuchungen, die zeigen, dass sich dort kein Unterschied zeigt? Wir haben eine Fragestellung. Es geht tatsächlich nicht darum, dass wir belegen, dass es da keinen Effektunterschied gibt, sondern wenn es einen Ansatz gibt, dass diese Studien für die Fragestellung geeignet sein sollen, ist es notwendig, dass die entsprechenden

Stellungnehmenden, Firmen usw., darlegen, dass diese Studien tatsächlich für die Fragestellung geeignet sind, weil sich die Effekte zwischen den Patientengruppen nicht unterscheiden. Einfach noch einmal die Frage: Gibt es solche Untersuchungen? Ist das durchgeführt worden? Denn ansonsten bleibt es für mich, ehrlich gesagt, einfach bei einer Behauptung, dass das so ist.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Ruof, ich würde Frau Zink gern vorziehen.

Jörg Ruof: Bitte.

Angela Zink: Die Frage ist, welche Studien Sie akzeptieren. Wenn Sie das im Rahmen einer randomisierten klinischen Studie machen würden – mit vorherigem Versagen, gegen vorheriges Versagen –, würden Sie wahrscheinlich die Evidenz bekommen, die Sie haben wollen. Diese Evidenz gibt es im Moment nicht. Aber es gibt die riesengroßen Biologikaregister – das britische mit 20 000 Patienten, unseres mit 11 000 Patienten –, wo genau diese Fragestellungen untersucht worden sind und wo wir uns mit dieser Frage beschäftigt haben: Was sagt späteren Therapieabbruch und späteres Therapieversagen voraus? Ich denke, dass das schon eine ziemlich breite Evidenz ist.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Ruof.

Jörg Ruof: Aus meiner Sicht ist wichtig, dass methodisch absolut korrekt gearbeitet wird. Gleichzeitig muss natürlich die Methode die Realität reflektieren. Daher begrüße ich die Diskussion, die Aussage von Herrn Krüger und die bekannte Aussage, dass ungefähr 30 % der Patienten mono sind, sodass das eine klinisch relevante und im Versorgungsalltag relevante Population ist.

Der zweiten Punkt ist: Evidenzbildung vollzieht sich nicht von 0 auf 100, sondern schrittweise. Man generiert Hypothesen, man sieht Wahrscheinlichkeiten, man macht eine explorative Studie. So entwickelt sich das.

Bei unserem Produkt, Tocilizumab, haben wir in frühen Studien, AMBITION- oder ACT-RAY-Studie, entsprechende Hinweise gesehen. Diese sind auch in der S1-Guideline bzw. Leitlinie der DGRh reflektiert. Wir würden die Gelegenheit hier gern nutzen, um noch eine Studie nachzumelden, die sich Head-to-Head in der Monotherapie befasst. Da hatten wir zum Zeitpunkt unserer Stellungnahme den finalen Studienbericht noch nicht. Die würden wir gern noch nachmelden – ergänzend zu dieser Diskussion.

Mein letzter Punkt: Ich möchte auf die eingangs gemachte Bemerkung eingehen, dass die Indikationen der Produkte unterschiedlich sind und jeweils die Monotherapie unterschiedlich erfassen. Da zitiere ich aus der Tocilizumab-Fachinformation, dass sowohl die Methotrexat-Unverträglichkeit als auch eine Fortsetzung mit Methotrexat, wenn sie unangemessen

erscheint, eine Indikation für die Monotherapie sein können. Das ist natürlich selbstverständlich eine sehr weite Definition, die wir in der Fachinformation sehen.

Zuletzt ergänzend: Wie gesagt, würden wir die Studie gern nachreichen.

Moderator Jürgen Windeler: Gut. – Weitere Wortmeldungen sehe ich jetzt nicht, sodass wir diesen Punkt als ausgetauscht, gegenseitig verstanden, aber im Moment noch nicht als abschließend geklärt betrachten müssen, was aber auch kein Mangel ist.

Mir liegt es auf der Zunge, deswegen will ich es schon sagen, dass es im Zusammenhang mit der AMNOG-Diskussion und anderem eine sehr dezidierte Positionierung der Industrie gegeben hat, doch bitte die Zulassung nicht zu verlassen und sich ganz genau an das zu halten, was die Behörden gesagt haben. Das sage ich nur noch einmal zur Erinnerung – mit Blick auf das, was wir gerade hier diskutiert haben und was wir gerade tun.

Ich würde ansonsten den Punkt abschließen wollen. Wir kommen zu TOP 3.

4.3.4 Tagesordnungspunkt 3: Auswertungen von unerwünschten Ereignissen

Katharina Biester: Der Endpunkt unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurde über unerwünschte Ereignisse operationalisiert. Für die Nutzenbewertung wurde die Anzahl der Patienten mit mindestens 1 Ereignis herangezogen. In den Stellungnahmen von UCB und der DGRh wurde beschrieben, dass die Auswertung über Ereignisse pro Patientenjahre erfolgen solle, um die unterschiedlichen Expositionszeiten zu berücksichtigen. Dies sei gerade vor dem Hintergrund wichtig, dass ungleich viele Patienten in den Studienarmen wegen Therapieanpassung oder fehlender Wirksamkeit abgebrochen haben. Darüber hinaus wurde angemerkt, dass über eine solche Auswertung statistische Verzerrungen vermieden werden würden.

In gewisser Weise können wir die Argumentation hinsichtlich der Berücksichtigung unterschiedlicher Expositionszeiten nachvollziehen. So kann ein möglicher Nachteil der Betrachtung von der Anzahl der Patienten mit mindestens einem Ereignis sein, dass Ereignisse nicht erfasst werden können, die aber bei weiterer Studienteilnahme aufgetreten wären. Für die Nutzenbewertung wurde diese Unsicherheit über die Einschätzung des Verzerrungspotenzials abgebildet. Wir sehen aber auch bei der Auswertung nach Ereignissen pro Patientenjahre Unsicherheiten. So ist hier eine Voraussetzung für eine unverzerrte Aussage, dass die Ereignisse über Patienten und über die Studiendauer gleich verteilt sind. Das heißt, dass alle Patienten das gleiche Basisrisiko haben und Ereignisse nicht vermehrt zu Beginn, zum Ende oder in anderen besonderen Situationen auftreten. Beides ist aus unserer Sicht nicht anzunehmen. Daher wäre auch in diesem Fall das Verzerrungspotenzial aus unserer Sicht hoch. Somit können wir der Aussage, dass über die Auswertung von Ereignissen pro Patientenjahren eine Verzerrung vermieden würde, nicht zustimmen.

Uns ist unklar, warum aus der Sicht der Stellungnehmenden die von Ihnen vorgeschlagene Auswertungsart weniger unsichere Ergebnisse liefern würde und ob aus der Literatur hervorgeht, dass unerwünschte Ereignisse über die Zeit gleichmäßig verteilt auftreten und alle Patienten, die in eine Rheumastudie eingeschlossen werden, das gleiche Basisrisiko für ein unerwünschtes Ereignis haben. Würden Sie uns das bitte erläutern?

Moderator Jürgen Windeler: Frau Zink.

Angela Zink: Die letzte Frage zuerst: Mit der Frage „Verteilen sich unerwünschte Ereignisse unterschiedlich über die Zeit?“ haben wir uns methodisch sehr ausführlich beschäftigt, weil alle Register zum Beispiel ein Absinken des Infektionsrisikos über die Zeit gesehen haben – übrigens auch die randomisierten klinischen Studien. Man hat daraus geschlossen: Das Infektionsrisiko unter Biologika sinkt über die Zeit.

Wenn man es sich genau anschaut und Drop-out-Prozesse sowie Veränderungen im klinischen Status der Patienten ansieht, stellt man fest, dass das Risiko gleich ist über die Zeit, dass sich sozusagen die Zusammensetzung der Patienten und der Kohorten sowie das individuelle Risiko der Patienten verändern und wir ein stabiles Infektionsrisiko über die Zeit haben. Das haben wir ausführlich methodisch gezeigt.

Warum ich der Meinung bin, dass die Auswertung je 100 Patientenjahre die angemessene ist, die übrigens in allen großen Studien, in allen Registern vorgenommen wird, liegt einfach daran, dass Sie einen unterschiedlichen Nenner haben, wenn Sie das nicht tun. Wenn Sie eine Studie mit Early Escape haben, wo man zum Beispiel nach 3 Monaten die Möglichkeit hat, bei unzureichender Wirkung auf Verum zu wechseln – man wechselt ja nicht auf Placebo –, verlieren Sie Patienten aus der Placebogruppe. Wenn Sie dann am Ende, nach 1 Jahr schauen, wie viele Ereignisse in der Placebogruppe und in der Verumgruppe aufgetreten sind, haben Sie unterschiedlich lange Beobachtungszeiträume in beiden Gruppen und damit einen systematischen Fehler in Ihrer Analyse. Das konnte man auch zeigen. Sie bekommen zum Beispiel im Falle von Certolizumab ein erhöhtes Risiko bei der Zählung der Ereignisse. Wenn Sie das auf Patientenjahre umrechnen, was wirklich das Standardverfahren in diesem Zusammenhang ist, sehen Sie keinen Unterschied. Es ist für mich Basisstatistik, dass man den Nenner berücksichtigt.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Richter.

Bernd Richter: Bezüglich des Standardverfahrens möchte ich daran erinnern, dass unser Moderator einen Artikel im „British Medical Journal“ 1995 geschrieben hat: „Events per person year – a dubious concept.“ In Leserbriefen, unter anderem aus Glasgow, wurde auf Adverse Reactions Bezug genommen, dass dieses Konzept keineswegs als ein Standard anzusehen und auch fehleranfällig sei. Es sind verschiedene Verfahren vorgeschlagen worden. Alle Verfahren haben natürlich auch ihre Probleme. Man könnte zum Beispiel Time-to-Event-Data und andere verwenden. Letztlich ist die Frage, was die Daten aus den Unterlagen

ergeben, um adäquate Analysen durchzuführen. Aber die Frage, was wirklich Standard ist und wie man vor allen Dingen mit „events per 100 person years“ umgeht – auch in der Kommunikation –, würde ich vorsichtshalber als keineswegs geklärt ansehen.

Angela Zink: Ich habe eine kurze Nachfrage: Wie sehen Sie denn dann die statistische Bewertung des einfachen Zählens von Ereignissen bei unterschiedlichem Nenner?

Bernd Richter: Ich persönlich würde sagen: Was die Daten hergeben, muss man versuchen zu analysieren. Wenn wir nicht mehr Daten haben, speziell: Time-to-Event-Data ... Man könnte das Ereignis bis zum ersten Auftreten einer ernsthaften Infektion verwenden; das wäre für mich persönlich ein wichtiges Ereignis. Ich würde versuchen, alle Daten – auch unterschiedlichster Art – darzustellen, die ich habe. Das, meine ich, wäre die fairste Darstellung. Das könnte man für eine Diskussion immer noch offenlassen und die Information maximal aufbereiten. Das würde ich als optimales Verfahren ansehen.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Kaiser.

Thomas Kaiser: Ich habe 2 Anmerkungen, auch zum Standard. Wir haben uns im Zuge der Information aus den Stellungnahmen die Studienberichte noch einmal angeschaut. Es ist nicht so, dass in allen Studien tatsächlich diese Auswertung vorhanden ist. Man kann also nicht davon sprechen, dass das grundsätzlich gemacht wird – unabhängig von der Frage, ob das sinnvoll ist oder nicht.

Die übliche und die Standardauswertungsmethode ist: Patienten mit mindestens 1 Ereignis. – Das ist das, was die Zulassungsbehörden immer und überall fordern. Das ist ganz sicher ein Standard. Auch da kann man fragen: Heißt „Standard“, dass das die richtige Methode ist? – Das will ich nur außen vor lassen. Denn Ihr Argument, Frau Zink, war: Das wird überall gemacht. – So ist es auch nicht.

Sie sind ganz schnell von der Studiendauer abhängig, wenn die Frage ist, ob Sie überhaupt noch irgendeinen Unterschied in einer Studie wahrnehmen können oder nicht. Wenn das Ereignis primär in den ersten 4 Wochen auftritt, sehen Sie möglicherweise etwas in einer 4-Wochen-Studie, wenn Sie das auf den Zeitraum beziehen. Bei 8 Wochen verdünnt es sich. Bei 16 Wochen verdünnt es sich noch mehr. Bei 32 Wochen haben Sie es noch mehr verdünnt. Sie verwischen Unterschiede, die eigentlich vorhanden und für die Patienten relevant sind, mit einer solchen Auswertermethode, wenn die Ereignisse nicht gleichverteilt sind über die Zeit.

Moderator Jürgen Windeler: Frau Zink.

Angela Zink: Damit kommen wir natürlich zu dem Punkt, dass randomisierte klinische Studien insbesondere mit relativ kurzer Laufzeit für die Bewertung des Risikos unerwünschter Ereignisse nicht besonders geeignet sind. Das ist genau der Grund, warum wir

die großen Register haben und warum wir die Langzeitkohortenstudien haben, aus denen wir sehr viel genauer sagen können, wie das Sicherheitsprofil wirklich ist.

Hier werden Einzelereignisse berichtet, die im Verlauf von 6 oder 12 Monaten aufgetreten sind. Ich stimme Ihnen völlig zu, dass man daraus keine wirklich validen Schlussfolgerungen ziehen kann.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Kaiser.

Thomas Kaiser: Da haben Sie mich missverstanden. Ich habe nicht gesagt, dass man daraus keine validen Schlussfolgerungen ziehen kann, sondern ich habe gesagt, dass Sie, wenn Sie diese Auswertermethode nehmen, die Sie angeregt haben, sehr abhängig von der Studienlaufzeit sind.

Ich muss mich auch fragen, warum bei einem Ereignis in einer Häufigkeit wie Infektion, was in der Frühphase der Therapie auftritt, wie Sie beschreiben, randomisierte Studien nicht geeignet sein sollten.

Es mag andere sehr seltene Ereignisse geben, die man möglicherweise erst an anderer Stelle entdeckt. Dann wird sich aber die Frage stellen auf Basis der Registerdaten, mit welchen Dingen das zusammenhängt. Hängt das wirklich mit der Therapie zusammen? Hängt das mit dem Risiko des individuellen Patienten zusammen? Eben weil Sie die Randomisierung nicht haben. Ich glaube, so einfach ist die Diskussion nicht.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Ruof.

Jörg Ruof: Aus meiner Sicht stellt der Umgang mit Nebenwirkungen sowohl hier im Bericht als auch bei den ganzen Frühnutzenbewertungen, die gerade laufen, eine Herausforderung dar, weil die Studien primär auf die Efficacy gepowert sind und die Nebenwirkungen seltenere Events sind. Ich bin kein Statistiker, aber nach meinem präliminären Verständnis von Statistik ist das natürlich eine Schwierigkeit bei der Beurteilung. So verstehe ich auch Frau Zinks Einwand, dass deswegen die Long-Term-Data aus den Registern hier eine große Rolle spielen.

Meine Frage war relativ spezifisch. Wir hatten auf einer unserer Substanzen, Tocilizumab, eine negative Darstellung für Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse. Dann habe ich die anderen Substanzen verglichen und gesehen, dass bei anderen Substanzen zum Teil 0 Abbrüche, also bei identischen Substanzen wegen unerwünschter Ereignisse bis 12 Abbrüche ... Wenn das der größte Range innerhalb einer Substanz ist – bei uns sind sie relativ homogen –, frage ich mich auch: Wie vergleichbar sind diese Werte? Ist das korrekt? Vergleicht man Äpfel mit Birnen, oder wie vergleichbar ist das?

Das führt mich zu einem Punkt, den ich auch noch am Rand ansprechen möchte. Ich finde aus diesem Grund diese gegenüberliegende Darstellung, der letzten Tabelle, der Tabelle 12, in der

die Pfeile untereinander dargestellt sind, etwas irreführend, weil sie eine Vergleichbarkeit suggeriert, die in dieser Weise aus meiner Sicht zum Teil eben nicht gegeben ist. – Danke.

Katharina Biester: Ich habe 2 Punkte. Zunächst direkt zum Punkt von Ihnen, Herr Ruof: Wir vergleichen keine Substanzen. Deswegen können wir zu Ihrer Frage, wie sich die Werte zwischen den Substanzen interpretieren lassen, nichts sagen, weil wir das nicht gemacht haben.

Zum zweiten Punkt, dass unsere Tabelle zur Beleglage irreführend sei, steht ganz explizit in der „Diskussion“, dass das nicht dazu dienen soll, die Substanzen untereinander zu vergleichen. Das haben wir im Bericht ganz deutlich gemacht. Diese Tabelle ergibt sich, weil wir 9 Wirkstoffe übersichtlich darstellen müssen.

Dann habe ich zur Ausgangsfrage einen Punkt. Wir haben über die Gleichverteilung der UEs über den Zeitraum gesprochen, aber noch nichts zum Basisrisiko gehört. Also die Annahme müsste ja auch erfüllt sein, selbst wenn die Gleichverteilung gegeben wäre. Könnten Sie dazu noch etwas sagen, dass das Basisrisiko für ein UE bei allen Patienten gleich sein muss?

Moderator Jürgen Windeler: Da ist noch eine Wortmeldung.

Markus Peceny: Schließen Sie das doch bitte erst ab. Meine Meldung ist etwas anders gelagert.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Leverkus.

Friedhelm Leverkus: Ich hatte noch etwas zur Tabelle.

Moderator Jürgen Windeler: Dann erst Herr Richter.

Bernd Richter: Ich möchte etwas zu den Nebenwirkungen sagen und als eine Art persönliches Statement erwähnen: Erstens. Wenn wir adäquat lang dauernde RCTs hätten, hätten wir eine ganz gute Basis für die Beurteilung zumindest nicht seltener unerwünschter Effekte. Registerdaten sind auch nicht schlecht. Aber vielleicht würde ich davor noch ansetzen und die Informationsqualität von Long-Term-Extension-Studies mal unter den Bedingungen dort zu betrachten: Die Patienten sind dort erheblich besser kontrolliert – auch hinsichtlich Confounder-Problematik etc. – als in Registerstudien. Wenn man genug Long-Term-Extension-Studies für einen Blick auf die unerwünschten Wirkungen hätte, wäre das nicht schlecht. Wir haben natürlich welche, haben sie aber aus diversen methodischen Gründen erst einmal nicht herangezogen. Aber die Datenqualität ist da vielleicht auch nicht zu vernachlässigen, sodass man sich nicht immer nur auf Registerstudien stürzen sollte.

Moderator Jürgen Windeler: Frau Zink zunächst zur Nebenwirkungsthematik.

Angela Zink: Jetzt würde ich doch gern etwas zur Qualität von Registern sagen, wenn Sie der Meinung sind, dass Long-Term-Extension-Studies bessere Daten liefern als Register. Die Register heißen „Register“, weil man das europaweit so genannt hat. Das sind sehr sorgfältig gemonitorte Kohortenstudien, die mindestens den gleichen Standard wie Long-Term-Extension-Studies aufweisen. Long-Term-Extension-Studies haben an sich eine Menge methodischer Probleme, weil Sie bei der Extensionsphase auch nicht mehr davon ausgehen können, dass wirklich randomisiert ist.

Ich finde die Diskussion ein bisschen schwierig. Es werden eine Menge Annahmen gemacht – Gleichverteilung über die Zeit und Ähnliches –, aber es ist für mich sehr offensichtlich, dass wir berücksichtigen müssen, wie viel Zeit die Patienten in den einzelnen Gruppen gehabt haben, um ein UE zu entwickeln. Wenn wir in der einen Gruppe Patienten hatten, die im Durchschnitt 7 Monate Zeit hatten, ein UE zu entwickeln, und in der anderen Gruppe im Schnitt 3, können wir das nicht miteinander vergleichen. Das würde ich gern von Ihnen noch einmal interpretiert bekommen.

Moderator Jürgen Windeler: Direkt dazu.

Thomas Kaiser: Wir sehen schon das Problem. Das hat Frau Biester in der Einleitung gesagt. Aber wir sehen auch ein Problem mit der vorgeschlagenen Auswertung. Die Frage ist also: Will man den Teufel mit dem Beelzebub austreiben? Das ist genau das Problem.

In den Stellungnahmen wird gesagt: Wenn man das macht, gibt es eine verzerrungsfreie Auswertung. – Das sehen wir so nicht. Wir sehen keine verzerrungsfreie Auswertung, wenn man Ereignisse pro Patientenjahre macht. Man berücksichtigt zwar diesen Faktor, kauft sich aber ganz viele andere Probleme ein.

Insofern sind wir in einer Situation, dass wir Daten haben, die – wie auch immer man das auswertet – ein gewisses Maß für Verzerrung haben. Nichts anderes sagen wir.

Moderator Jürgen Windeler: Jetzt habe ich Herrn Leverkus und 4 weitere Wortmeldungen. Wir sammeln jetzt diese 5 Statements, auch wenn sie möglicherweise nicht ganz zum gleichen Thema gehören. Herr Leverkus.

Friedhelm Leverkus: Ich will gern etwas zur Tabelle sagen. Sie haben in der Unterschrift zur Tabelle klargemacht, dass man das nicht vergleichen kann. Der Punkt ist: Wenn ich mit Leuten rede, die sich nur einmal das Summary heruntergezogen haben und einen Blick auf die Tabelle geworfen haben, und ich sie frage, fangen sie an zu vergleichen. Das ist sicherlich ein Punkt. Daher die Bitte an Sie zu überlegen, wie man das anders machen könnte. Für mich wäre es ein Weg, das überhaupt nicht in einer gemeinsamen Tabelle darzustellen, sondern auf eine gemeinsame Tabelle zu verzichten, um dann auf die einzelnen Kapitel zu verweisen.

Moderator Jürgen Windeler: Jetzt Herr Iking-Konert.

Christof Iking-Konert: Ich möchte als Erstes den IQWiG-Mitarbeitern für die Erstellung dieses sehr wertvollen Dossiers im deutschsprachigen Raum danken. Das ist eine gute Basis für wichtige Diskussionen zur Nutzenbewertung.

Trotzdem nehme ich aus Therapeutensicht wahr, dass die Diskussion sehr, sehr technisch geführt wird und doch in vielen Punkten sehr stark an der Versorgungsrealität vorbeigeht. Wir haben das gehört zur Monotherapie. Wir haben das gehört zu Einbeziehung von sehr wichtigen Registern und sogenannten Real-Life-Daten. Wir wissen aus den Registern, dass sich nur jeder dritte Patient, den wir in Deutschland behandeln, mit diesen Medikamenten für Studien qualifiziert hätte. Das heißt: Studien bilden gar nicht das ab, was wir in der Realität tun. Wir kommen gleich noch zur Thematik der radiologischen Progression. Das ist für uns elementar wichtig. Wir bilden nicht das ab, was für uns in der Realität wirklich wichtig ist mit diesem technischen Dossier.

Auch eine Anmerkung zur Tabelle: Ich sehe das genauso. Das impliziert eine Vergleichbarkeit, die wir nicht haben, weil wir keine direkten Vergleiche haben. Ich würde Sie bitten, das tatsächlich etwas expliziter darzustellen. Denn auch ich habe bereits eine Diskussion mit Kollegen erlebt, die das Ganze flüchtig lesen. Ich sehe dieses Instrument schon für Marketingzwecke missbraucht und bei Kongressen und Vorlesungen geheadlighted. Da bitte ich einfach das klarer darzustellen, dass das kein direkter Vergleich ist.

Noch einmal zur Thematik Nebenwirkungen: Für uns als Therapeuten ist es nicht nur wichtig, wie häufig diese Dinge auftreten – das Ganze ist in dem Dossier natürlich sehr quantitativ dargestellt –, sondern ganz wichtig ist, wie qualitativ diese Nebenwirkungen sind. Das bildet dieses Dossier natürlich unzureichend ab. Als Beispiel: Abbruchgrund in den Studien waren häufig banale Nebenwirkungen wie Leberwerterhöhungen. Das heißt: Für mich als Therapeut ist auch wichtig, dass ich die Nebenwirkungen kenne, dass ich sie erkennen kann, dass ich sie therapieren kann und dass sie reversibel sind. Das ist in vielen Fällen bei diesen wirksamen Substanzen der Fall. Dieses Dossier ist da sehr quantitativ und wenig qualitativ. – Das als Anmerkungen zu den paar Punkten.

Moderator Jürgen Windeler: Jetzt kommen Sie.

Dietrich Knoerzer: Im Grunde hat mein Vorredner fast alles, was ich sagen wollte, schon gesagt. Ich bin auch ein bisschen unglücklich darüber, dass man alle UEs über einen Kamm schert – unabhängig von der Diskussion, welche Metrik man sinnvollerweise wählt. Es muss doch erst einmal darum gehen: Wie erkennbar, therapierbar und reversibel sind die UEs? Innerhalb dieser Gruppen können wir sinnvollerweise vergleichen.

Ein letzter halber Punkt noch zur Tabelle: Da kann ich mich nur anschließen. Die suggestive Kraft dieser Tabelle ist erheblich. Auch ich würde vorschlagen, dass man es vielleicht bloß pro Studie macht.

Moderator Jürgen Windeler: Jetzt kommt Herr Peceny dran, der sich schon lange gemeldet hatte.

Markus Peceny: Ich beziehe mich auf einen Bereich der Tabelle, der tatsächlich Vergleichbarkeit walten lässt, und zwar auf eine Zeile, den Vergleich gegenüber einer aktiven Vergleichsintervention, die ein Nicht-Biologic ist, in dem Fall die Infliximab-Studie SWEFOT mit einem Direktvergleich gegen Sulfasalazin und Hydroxychloroquin. Das bezieht sich zwar auf eine Studie, ist aber von grundsätzlicher Bedeutung, weil es um den Umgang der Nutzen-Risiko-Bewertung geht – mit gleichem Maß für beide Interventionen: Prüf- und Vergleichsinterventionen. Wir haben festgestellt, dass sich die Nebenwirkungsbetrachtung bzw. die unerwünschten Arzneimittelwirkungen im Wesentlichen auf die Spezifika der Prüfinderventionen beschränkt, aber die Vergleichsinterventionsspezifika – in dem Fall bei der Vergleichstherapie gastrointestinale Nebenwirkungen sowie zentrales und peripheres Nervensystem –, die deutlich häufiger auftraten, in der Tabelle nicht erscheinen. Für einen umfassenden Vergleich würden wir vorschlagen, dass zumindest ein Kriterium, das spezifisch für den Vergleich ist, da auch mitbetrachtet wird.

Was auch noch mit hineinspielt beim Vergleich – gleiches Maß für alle –: Prüf- und Vergleichsintervention, auch wenn es mal ein Nicht-Biologic ist, ist zum Beispiel Einsatz im Rahmen der Zulassung. Es wurde bei den Prüfinderventionen – Biologic – sehr strikt vorgegangen beim Einschluss oder Ausschluss bezüglich Zulassungsstatus. Auch hier haben wir festgestellt, dass die Vergleichsintervention außerhalb der in Deutschland zugelassenen Dosierung eingesetzt wurde. Dennoch ist die Studie drin. Das hat uns gewundert. Da würden wir vorschlagen, dass generell, wenn Vergleiche gefahren werden, gleiches Maß in allen Kriterien für alle angewandt wird. – Danke.

Moderator Jürgen Windeler: Jetzt habe ich immer noch eine Meldung.

Thomas Kumke: Noch einmal zurück zur Analyse der Inzidenzraten: Wir sind derselben Ansicht. Wir haben das auch ganz klar in unserer Stellungnahme dargelegt, dass wir auch eigentlich der Meinung sind, dass die Analyse der unerwünschten Ereignisse auf Expositionsraten basieren sollte.

Sie haben Ihre Gründe klar dargelegt, warum Sie wahrscheinlich nicht bereit sind, den Schritt zu machen. Das ist gut. Das ist okay. Vielleicht auch nicht. Aber wir fragen uns dann natürlich auch: Sie haben da eine Sensitivitätsanalyse gemacht. Ich gehe mal davon aus, dass diese Sensitivitätsanalyse vielleicht sogar besser als die von uns vorgeschlagene Analyse ist. Sie haben aber dieser – Sie zeigen, dass es eigentlich keine Unterschiede mehr zwischen den Gruppen zumindest in unseren Studien gibt – Sensitivitätsanalyse unserer Auffassung nach allerdings dann nicht die entsprechend genügende Bedeutung beigemessen.

Wir sind der Ansicht: Wenn Sie schon die Expositionsraten nicht auf Expositionsraten skalieren wollen – aufgrund Ihrer methodischen Gründe, die Sie anbringen –, sollte man

vielleicht in den Übersichtstabellen doch anmerken, dass die Sensitivitätsanalysen eigentlich ein anderes Ergebnis erbracht haben.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Kaiser.

Thomas Kaiser: Ich glaube, das ist eine Fehlinterpretation. Das Gesamtergebnis ist schon unter Berücksichtigung der Sensitivitätsanalysen. Wenn die Sensitivitätsanalysen Robustheit zeigen würden – in beiden Fällen gäbe es ein statistisch signifikantes Ergebnis – und die Studien im Grundsatz dafür geeignet sind – mit so viel Daten, dass es einen Beleg gäbe –, hätten wir in dem Fall auch in der Tabelle von einem „Beleg“ gesprochen. Wenn die Sensitivitätsanalysen aber so ausfallen, dass man nicht zwingend von einer Robustheit der Analyse ausgehen kann, dann taucht das auch hinten in der Tabelle und in der Gesamtaussage eben nicht als „Beleg“, sondern als „Hinweis“ auf.

So Sie denn einen Fehler gesehen haben sollten – angenommen, es gibt eine Analyse, wo das nicht gemacht worden ist –, ist das ein Fehler im Bericht. Aber vom Grundsatz her ist das genauso wie bei den Effektivitätsanalysen. Das ist bei LOCF nicht anders. Die Sensitivitätsanalyse stellt das Ergebnis dann nicht im Grundsatz infrage, wenn es nicht statistisch signifikant ist, sondern es beschreibt eben, dass die Ergebnissicherheit geringer ist und es einen Hinweis und keinen Beleg gibt.

Das ist ein völlig kongruentes Vorgehen sowohl für die Effektivitäts- als auch für die Schadensparameter.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Kumke noch einmal.

Thomas Kumke: Wir haben das schon richtig interpretiert, denn in unserem Fall hatten wir einen Schadensbeleg, der aufgrund der Sensitivitätsanalyse zum Hinweis gemildert wurde. Wir sind nur der Auffassung, dass die erste Analyse aus unserer Sicht eigentlich nicht korrekt war. Sie haben versucht, das durch die Sensitivitätsanalyse zu korrigieren. Dieser Korrektur ist nicht die genügende Bedeutung beigemessen worden. Das ist der Punkt, den wir machen möchten. Das könnte man durchaus noch einmal in der Übersichtstabelle darstellen.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Kaiser.

Thomas Kaiser: Ich habe Sie dann schon richtig verstanden. Wir sind völlig unterschiedlicher Meinung, welche Bedeutung diese Sensitivitätsanalyse hat.

(Zustimmung von Thomas Kumke)

Ist die Sensitivitätsanalyse die führende Analyse,

(Thomas Kumke: Ja, eben!)

oder ist die Sensitivitätsanalyse eben nicht führend? Die Frage ist natürlich nur: Gilt das dann nur für den Schaden, oder gilt das auch für die Effektivität – sprich: Stellt eine Sensitivitätsanalyse, die nicht statistisch signifikant ist, bei der Effektivität auch die Wirksamkeit des Arzneimittels infrage? Man kann nicht auf der einen Seite so und auf der anderen Seite so argumentieren.

Wir halten unser Vorgehen für richtig, mithilfe der Sensitivitätsanalysen Robustheitsprüfung vorzunehmen, wenn wir robust eine große Ergebnissicherheit haben, wenn nicht robust, eine geringere, aber nicht den primären Effekt aus der Studie grundsätzlich infrage zu stellen. Da sehen wir keinen Unterschied zwischen Effektivität und Schadensbewertung.

Moderator Jürgen Windeler: Weitere Wortmeldungen? – Bitte schön.

Jörn Kekow: Ich höre in der Diskussion, dass Sie in vielen Bereichen mit der Datenlage recht unzufrieden sind. Ich frage mich wie die Kollegen, die wahnsinnig viel Arbeit haben mit der Dokumentation für das RABBIT-Register, warum Sie nicht auf die Registerdaten von Frau Zink, die sich sehr gut mit den Registerdaten von anderen europäischen Ländern spiegeln lassen, zurückgreifen. Das ist mir nicht ganz klar. Denn gerade hier liegen Langzeitdaten vor. Gerade die Langzeitdaten mit den Survival Rates sind eigentlich sehr gut geeignet, die Wirklichkeit abzubilden.

Wir versuchen manchmal in der Diskussion, in mikrochirurgischer Weise alles herunterzubrechen, was Nebenwirkungen und was Wirksamkeit angeht. Aber wie sieht denn die Wirklichkeit aus? In Wirklichkeit ist es so, dass der praktizierende Rheumatologe eine Balance zwischen Wirksamkeit der Therapie und Nebenwirkungen finden muss. Jede Therapie wird auch Nebenwirkungen haben. Wenn eine Therapie sehr gut und sehr effektiv ist, wird der Patient wahrscheinlich einige Nebenwirkungen in Kauf nehmen. Wenn die Wirksamkeit mittelmäßig ist, wird er schon anders über die Nebenwirkungen urteilen. Ich denke, hier sind gerade die Langzeitdaten von den Registern unendlich wertvoll. Ich denke, sie sollten hier unbedingt einbezogen werden.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Kaiser.

Thomas Kaiser: Ich kann das kurz kommentieren. Das war auch die Diskussion im Rahmen der Anhörung zum Berichtsplan. Die Tatsache, dass etwas in der Realität erhoben wird, heißt nicht, dass es prinzipiell für die Nutzenbewertung geeignet ist. Das ist ein Merkmal, das sicherlich positiv ist. Wir haben eine Fragestellung: Wir wollen wissen, ob ein neues Arzneimittel oder ein Arzneimittel einen Nutzen hat, wie der Schaden ist, wie genau das einzuschätzen ist, auch im Verhältnis. Dazu ist die randomisierte Studie im Vergleich die Methode, die die sicherste Einschätzung liefert. Nicht umsonst wird das auch für die Zulassung etc. durchgeführt.

Das heißt, man kauft sich mit der Auswertung von nicht randomisierten Daten ein gewisses Problem ein. Das ist allen bekannt. Die Frage lautet eben: Ist die Ergebnisunsicherheit dort so groß, dass man deswegen keine Aussagen mit einer Sicherheit treffen kann, dass man sie für die Bewertung verwenden könnte? Aus unserer Sicht ist für die vorliegende Fragestellung der Rückgriff auf die randomisierten kontrollierten Studien der richtige Weg.

Moderator Jürgen Windeler: Weitere Wortmeldungen?

Dietrich Knoerzer: Das würde ich gerne ein klein wenig relativieren, speziell für die Safety. Die Zulassungsbehörden geben oft Post Marketing Commitments, sogenannte Path-Studien, die ganz selten randomisiert und kontrolliert sind. Trotzdem würde man für den Bereich der Safety einen Erkenntnisgewinn akzeptieren. Es ist also nicht so, dass die Behörden nur auf RCTs gehen.

Thomas Kaiser: Das ist völlig richtig. Sie sprechen gerade schon von „Post Marketing“. Was die Behörden natürlich wollen – das ist auch ihre Aufgabe –, ist, Sicherheitssignale zu identifizieren, weil sie gegebenenfalls prüfen wollen, ob nicht die Arzneimittel tatsächlich wieder vom Markt genommen werden müssen, weil man Dinge spät entdeckt.

Sicherheitssignale zu identifizieren, ist nicht unsere Aufgabe. Wir machen einen vergleichende Nutzenbewertung mit möglichst validen Daten. Ich habe nicht infrage gestellt, dass die Behörden beispielsweise im Rahmen der Pharmakovigilanz auf solche Daten zurückgreifen. Das ist aber eine andere Fragestellung, die Sie da verfolgen. Sie machen keine vergleichende Bewertung.

Jörn Kekow: Antwort auf Herrn Kaiser: Ich kann Ihre Argumentation verstehen. Bloß die Ist-Situation ist so, dass wir keine neuen Substanzen mehr vor uns haben. Das sind ganz alte Substanzen, die seit über 10 Jahren auf dem Markt sind. Seit über 10 Jahren haben wir die Register. Es ist also eigentlich eine ganz alte Geschichte, die hier aufgearbeitet wird. Ich denke, man sollte doch diese wunderbaren Möglichkeiten, die man hat, heranziehen und sich sowohl Registerdaten als auch die RCT-Daten anschauen, die gar nicht so widersprüchlich sind. Man sollte sie alle mit aufnehmen. Das ist eigentlich eine ganz komfortable Situation, die wir sonst so eigentlich selten haben.

Moderator Jürgen Windeler: Danke. – Jetzt habe ich Herrn Schneider.

Matthias Schneider: Ich möchte gerne etwas zur Nutzenbewertung sagen. Sie sagen, es geht um Nutzenbewertungen. Nutzenbewertung ist für uns: Nutzen für den Patienten über Risiko für den Patienten.

Wir diskutieren hier im Rahmen von randomisiert-kontrollierten Studien über sehr diffizile Dinge wie die Frage, ob alle Patienten gleich sind. Sie werden wahrscheinlich in den Studien relativ gleich sein, was das Risiko angeht. Aber die Dinge, die wir gerade im Register – ich

unterstütze das RABBIT-Register – sehr herausarbeiten, ist, dass das größere Risiko bei den Patienten liegt, die gar nicht in die Studien aufgenommen werden. Sie sehen für den Nutzen für den Patienten draußen, den Sie eigentlich beurteilen sollen, dieses Problem gar nicht oder jedenfalls nicht in dem Maße, in dem es eigentlich in der Realität existiert. Deswegen müssen wir meines Erachtens in dem Punkt „unerwünschte Wirkung“ auf diese Register zurückgreifen, weil Sie sonst für die Patienten draußen einen gewichtigen Punkt übersehen.

Moderator Jürgen Windeler: Überlassen wir den Kommentar erst mal Herrn Kaiser.

Thomas Kaiser: Die Frage ist, ob Sie mit den Registerdaten tatsächlich eine valide Aussage für diese Patienten treffen können. Sind diese Daten geeignet, diese Aussagen zu treffen? Ich kann Ihren Punkt schon verstehen, dass bestimmte Patienten nicht eingeschlossen sind, was erst einmal nicht heißt, dass die Studiendaten grundsätzlich nicht übertragbar wären. Das ist ein Ansatz, den wir so nicht verfolgen, glaube ich. Es kann durchaus Gründe geben, dass man sie nicht übertragen kann, aber es ist nicht per se gegeben, nur weil 39-jährige Patienten nicht eingeschlossen sind, sondern nur 40-Jährige, dass man nichts über 39-jährige Patienten sagen könnte.

Ich bin, ehrlich gesagt, verwundert, dass ich in keiner Stellungnahme gelesen und hier auch noch nicht gehört habe – Sie haben gerade von Arzneimitteln gesprochen, die seit 10 Jahren auf dem Markt sind –, dass wir eigentlich doch vernünftige direkt vergleichende Studien brauchten. Jetzt kommt ein bisschen das Thema auf: Na gut, das wird jetzt gemacht. – Wir machen hier einen Bericht über 9 Substanzen. Manche sind länger zugelassen, manche erst seit einem kürzeren Zeitraum. Wir finden keine einzige vernünftige, große und direkt vergleichende Studie. Ich verstehe gar nicht, dass Sie dazu nichts sagen. Es wäre doch wichtig, das zu wissen.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Schneider.

Matthias Schneider: Wir reden gerade über unerwünschte Wirkungen. Jetzt haben Sie das Thema an einer ganz anderen Stelle aufgemacht.

Thomas Kaiser: Ich rede über unerwünschte Wirkungen gerne im direkten Vergleich in einer randomisierten kontrollierten Studie. Mir geht es darum, dass die Datenlage fehlt.

Christof Iking-Konert: Diese 2 Studien sind gerade auf dem Kongress vom EULAR vorgestellt worden. Es gibt 2 kontrolliert randomisierte Studien, die jeweils 2 Substanzen vergleichen, die Sie in diesen Bericht einbeziehen könnten.

Moderator Jürgen Windeler: Frau Biester.

Katharina Biester: Ich finde uns gerade mitten in der Erörterung zum Berichtsplan wieder. Genau diese Themen haben wir dort besprochen. Dort wurde auch die Lücke zwischen Praxis und der Studienlage angesprochen. Wir haben auch darüber gesprochen, dass das kein

Problem der Gruppenallokation ist, sondern der Ein- und Ausschlusskriterien der Studien. Wir haben auch festgestellt: Wenn es eine Lücke zwischen Praxis und der Studienlage gibt, müssen diese Studien aufgelegt werden. Dann ist ein Erkenntnisgewinn des vorliegenden Berichts möglicherweise, dass die Lücke groß ist und vielleicht immer größer wird, wenn die Studien nicht gemacht werden.

Zum Argument, dass die Substanzen länger als 10 Jahre auf dem Markt sind und wir doch deswegen die Registerdaten heranziehen sollen, sage ich: Es waren 10 Jahre Zeit, um direkt vergleichende Studien oder zumindest Placebostudien zu beginnen, als es noch nicht so viele Substanzen gab. Das ist genau die Diskussion. Ich würde an der Stelle noch einmal gerne auf die Dokumentation und Würdigung der Anhörung verweisen, in der wir das alles ausführlich gewürdigt haben.

Moderator Jürgen Windeler: Jetzt habe ich Herrn Reimann und Herrn Ruof auf der Liste. Dann würde ich mich selbst darauf setzen und den Tagesordnungspunkt abschließen wollen.

Thomas Reimann: Ich glaube, dass wir das in der Tat schon diskutiert hatten. Es bleibt aber nach wie vor ein durchaus offener Punkt. Sie hatten übrigens gesagt, Sie wollen die Substanzen untereinander nicht vergleichen. Jetzt hörte ich von Herrn Kaiser, Sie wollen doch vergleichen. Ich nehme an, Sie meinen den Vergleich zu Methotrexat?

(Thomas Kaiser: Darf ich das richtigstellen?)

– Ja.

Thomas Kaiser: Natürlich ist eine Fragestellung des Berichts, die Substanzen untereinander zu vergleichen. Wir haben nur keine Datenlage, um das machen zu können. Die Tabelle soll kein Vergleich untereinander sein, weil die Datengrundlage nicht da ist. Wir hätten uns gewünscht, wir hätten viele vergleichende Studien gehabt.

Thomas Reimann: Prima. Es ist schön, dass noch einmal so klar zu hören.

Was den Vergleich Head-to-Head betrifft, mag es verschiedene Gründe geben, dass die direkten Vergleichsstudien nicht passiert sind, zumal auch nicht alle Substanzen, die heute im Bericht abgebildet werden, schon länger verfügbar sind. Das betrifft im Wesentlichen Etanercept und Adalimumab. – Ich habe eines vergessen; ich weiß.

Wir nehmen an der Stelle aber auch zur Kenntnis, dass die direkten Studien zum heutigen Zeitpunkt nun einmal nicht vorliegen. Sehr wohl aber liegen die schon dargestellten und angesprochenen Registerdaten vor. Das heißt, wenn hier eine Auswertung mit dem verfügbaren Datenmaterial, was vorhanden ist, besser stattfinden könnte, wären die Registerdaten nun einmal da.

Man kann sich sicherlich darüber unterhalten, warum es die Head-to-Head-Studien noch nicht gibt und wie es weitergeht. Wir hatten auch schon gehört, dass direkte Head-to-Head-Studien jetzt zur Veröffentlichung anstehen. Insofern möchte ich das als Position zumindest unseres Unternehmens zurückgeben.

Ich möchte noch einen kleinen Punkt ergänzen: Wir haben sehr wohl in den vielen Jahren, die Etanercept schon auf dem Markt ist, eine große Menge klinischer Studien zu ganz unterschiedlichen Fragestellungen durchgeführt – nicht unbedingt Head-to-Head. Es gibt natürlich auch viel Investigator Research, der auch stattfindet. Das hängt auch davon ab, welche Fragestellung man verfolgt. Sie folgen natürlich einer ein bisschen anderen Fragestellung, als wir das vielleicht im Einvernehmen mit Wissenschaft und Therapeuten in der Rheumatologie gemacht haben.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Ruof.

Jörg Ruof: Dass RCTs, an denen wir uns bzw. Sie sich methodisch selbstverständlich primär orientieren müssen, die Realität nur bedingt abbilden und Lücken haben, ist eine bekannte Diskussion. Das gilt auch im Sinne von Phase-IV-Daten. Unser Anliegen ist eben insbesondere, Herr Kaiser, darauf hinzuweisen, dass zum Beispiel hinsichtlich der Safetydaten Phase-IV-Fragestellungen sehr im Vordergrund stehen bzw. ein sehr wichtiges Erkenntnisinstrumentarium bilden. Ihr Rückzug auf RCT-Evidence, so wie Sie das tun, blendet diese Alltagsdimension aus. Ich denke, das ist eine Sorge, die im Hintergrund steht.

Moderator Jürgen Windeler: Frau Zink noch zum Schluss.

Angela Zink: In Ihrem Methodenpapier erwähnen Sie, dass Sie verfügbare Evidenz verwenden, und zwar auch epidemiologische Kohortenstudien. Ich finde es schon schade, dass gerade, wo wir in der Rheumatologie wie in keinem anderen Fach der Medizin valide große Kohortenstudien haben, die sich mit der Langzeitwirksamkeit und der Langzeitsicherheit dieser Substanzen natürlich auch im Vergleich beschäftigt haben, das alles außen vor geblieben ist. Ich muss sagen, das finde ich persönlich schon traurig.

Fragen wie das Krebs- oder Mortalitätsrisiko werden Sie nie aus randomisierten klinischen Studien beantworten können. Das können wir inzwischen mit hoher Evidenz aus den Registern.

Moderator Jürgen Windeler: Ich würde gern noch einmal 2 Punkte thematisieren. Der eine Punkt betrifft Folgendes: Wir blenden Phase IV nicht aus. Wir blenden auch nicht die Versorgungsrealität aus. Wir müssen aus der Versorgungsrealität, aus Phase IV oder Phase III – was immer Sie wollen –, die Studien für unsere Aussagen heranzuziehen, die einigermaßen fehlerarm sind. Das ist das Einzige, was wir tun. Ich sage das auch in die Richtung, die Herr Kaiser schon beschrieben hat. Man fragt sich schon, warum die Evidenz so

ist, wie sie jetzt ist, was die fehlerarmen Studien angeht. Es gibt dafür Gründe, glaube, ich. Die kennen Sie alle. Das ist die eine Richtung.

Die andere Richtung ist folgende: Wenn es – das ist in anderen Berichten auch so gehandhabt worden – zu den Fragen, die offen sind, methodisch aussagefähige – das bedeutet zum Beispiel bezüglich relevanter Confounder adäquat adjustierte – Kohortenstudien gibt, werden wir sie uns anschauen.

Die entscheidende Aussage ist dabei diejenige, die ich gerade formuliert habe. Die Erfahrung ist – ich kann zu diesem konkreten Bereich nichts sagen –, dass es leider eben nicht darum geht, dass wir RCTs nehmen und dagegen irgendetwas anderes setzten, sondern dass an dieses andere eben adäquate Qualitätsansprüche gestellt werden müssen, die in der Regel nicht erfüllt sind. Ich sage ausdrücklich zu keinem Projekt oder zu irgendeinem Beteiligten hier irgendetwas.

Ich möchte noch einmal auf Folgendes hinweisen: Dass Sie die Studien im Einvernehmen mit Wissenschaft und Therapeuten gemacht haben, mag so sein. Auf der anderen Seite habe ich aber den Eindruck, dass viele Therapeuten, die sich hier gerade gemeldet haben, mit diesen Studien überhaupt nicht zufrieden sind, indem Sie nämlich wesentliche Fragen noch gar nicht beantworten können und deshalb immer wieder auf Register verweisen. Insofern können die Therapeuten, mit denen Sie Ihre Studien gemacht haben, nicht der Weisheit letzter Schluss gewesen sein – ganz abgesehen davon, dass wir dabei natürlich auch immer noch die Patienten im Sinn haben.

Mein letzter Punkt: Ich denke, auch zur Frage der sogenannten Beherrschbarkeit von Nebenwirkungen könnten wir ein Symposium „IQWiG im Dialog“ machen. Dieser Begriff ist hier heute nicht gefallen. Man kann sich schon die Frage stellen, ob beherrschbare oder behandelbare Nebenwirkungen anders zu bewerten sind als Nebenwirkungen, die – nicht Behandelbares wird es eher selten geben – nicht beherrschbar sind. Das höre ich bei den Onkologen im Moment dauernd; deswegen liegt es mir auf der Seele, das einmal in einem adäquaten Workshop oder in einer Runde zu diskutieren.

Ich schlage vor, dass wir den Punkt beenden und zum Tagesordnungspunkt 4.1 kommen.

4.3.5 Tagesordnungspunkt 4.1: Adalimumab: Studie DE009 (ARMADA) – ANCOVA bei den Endpunkten schmerzhaft Gelenke und geschwollene Gelenke

Katharina Biester: Unter Tagesordnungspunkt 4 möchten wir Unklarheiten zu spezifischen Studien besprechen. In Tagesordnungspunkt 4.1 geht es unserem Adalimumab, und dabei um die Studie DE009 (ARMADA).

Im Vorbericht wird auf S. 128 bei der Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene zu den Endpunkten schmerzhaft Gelenke und geschwollene Gelenke vermerkt, dass die geplante Auswertung mittels ANCOVA nicht durchgeführt wurde. Der

Hersteller Abbott hat in seiner Stellungnahme darauf hingewiesen, dass aus dem Kapitel 5.1.2.1 des dem IQWiG vorliegenden Studienberichtes für die entsprechenden Endpunkte hervorgehe, dass eine ANCOVA durchgeführt wurde.

Könnten Sie uns hierzu bitte ganz konkret die Seitenzahl des Studienberichts nennen, auf der die ANCOVA-Ergebnisse zu finden sind?

Malte Wolff: Ich gebe Ihnen die Tabellennummern, wenn Ihnen das reicht.

(Katharina Biester: Ja!)

Das ist die Tabelle 9.2.29a sowie 9.2.30a. Ich kann Ihnen auch gerne noch die PDF-Seiten und Dokumentennamen geben, damit Sie wiederfinden, wo Sie die exakten Ergebnisse der ...

Katharina Biester: Das reicht uns so. Danke.

Moderator Jürgen Windeler: Frage schnell und konkret beantwortet. – Frau Biester, der nächste Tagesordnungspunkt.

4.3.6 Tagesordnungspunkt 4.2: Infliximab: Studie C0168T22 (ATTRACT) – statistischer Test beim Endpunkt Morgensteifigkeit

Katharina Biester: Bei diesem Tagesordnungspunkt geht es um Infliximab, um die Studie ATTRACT. Im Vorbericht wird auf S. 363 ein p-Wert zum Effekt der Morgensteifigkeit wiedergegeben, der sich nach Ansicht des IQWiG vermutlich auf einen nichtparametrischen Test, den sogenannten van-der-Waerden-Test, bezieht. In den Unterlagen des Studienberichts findet sich jedoch keine eindeutige Information, welcher Test gerechnet wurde. Die Stellungnahme der Firma MSD merkte an, dass sich der p-Wert auf die medianen Veränderungen in den Gruppen bezieht. Damit ist aber nicht klar, welcher Test angewendet wurde. Könnten Sie uns bitte sagen, welcher Test gerechnet wurde?

Markus Peceny: Auf Seite 94 im Studienbericht unter 4.3.3 General Statistic Methods ist das beschrieben. Dort steht drin: Es war der van-der-Waerden-Test. Das bezog sich auf die Mediane. Ich glaube, die gesuchte Information ergibt sich daraus. Ansonsten bezog sich die Anmerkung im Wesentlichen auf die Darstellung der Medianwerte in dem Fall, die aussagekräftiger wäre, als die relativen Änderungen als Mittelwert zu beschreiben, weil der Parameter so streut.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Schürmann.

Christoph Schürmann: Unser Problem bezog sich darauf, dass wir bei verschiedenen Endpunkten tatsächlich gesehen hatten, dass nichtparametrische Tests angewendet wurden. Nur explizit bei dem hier genannten haben wir diese Information nicht. Ich habe den Studienbericht gerade nicht vorliegen, aber wenn Sie explizit bestätigen, dass genau bei diesem Endpunkt das explizit erwähnt und garantiert ist, ist unsere Frage damit beantwortet.

(Markus Peceny: Okay!)

Moderator Jürgen Windeler: Ebenfalls eine kurze und klare Antwort. Gibt es noch weitere Fragen?

(Katharina Biester: Nein!)

– Gut. Dann würde ich Punkt 4 abschließen und zum Tagesordnungspunkt 5 „Verschiedenes“ kommen wollen.

4.3.7 Tagesordnungspunkt 5: Verschiedenes

Moderator Jürgen Windeler: Gibt es Wortmeldungen? – Herr Krüger.

Klaus Krüger: Ich muss natürlich zu dem leidigen Thema „strukturelle Gelenkveränderung“ kommen, das wir schon bei der letzten Anhörung diskutiert hatten, wo jetzt im Bericht immerhin ein Anhang zu finden war, der die Nullprogression berechnet hat. Aber das ändert nichts an der Grundtatsache, dass Sie sich auf Parameter versteift haben wie Deformitäten, Kontrakturen und Versteifungen, die erstens heutzutage nicht mehr stattfinden – außer bei Ausnahmepatienten – und die sich zweitens überhaupt nur über einen sehr langen Zeitraum entwickeln können, der weit über übliche randomisiert-kontrollierte Studien hinausgeht und die – das halte ich für das Wichtigste – nicht messbar sind. Es gibt dafür keine validierten Parameter, um sie in Zahlen zu fassen.

Auf der anderen Seite haben wir in allen Studien – zumindest in den allermeisten randomisiert-kontrollierten Studien – den auftauchenden Parameter der Röntgenprogression, der zum Teil in den Studien sogar ein primärer Endpunkt gewesen ist und von dem die Behörden, die große OMERACT-Vereinigung und alle sicher annehmen, dass er nicht etwa ein banaler Surrogatparameter ist, sondern sehr genau die sich entwickelnden Veränderungen widerspiegelt, die letztlich in signifikanten Funktionseinschränkungen münden. Das ist ein Parameter, den man einfach messen kann, der auch in den allermeisten Studien gemessen worden ist und dem Sie indirekt schon Rechnung getragen haben, indem Sie zumindest die Nullprogression – nur leider versteckt in einem Anhang – berechnet haben, die sich aber natürlich in der schon vielfach zitierten Tabelle nicht wiederfindet. Stattdessen haben wir dort aufgrund der herangezogenen Parameter überall Striche unter dem Punkt „strukturelle Veränderungen“.

Moderator Jürgen Windeler: Frau Biester.

Katharina Biester: Wir haben schon für den Berichtsplan Arbeiten eingereicht bekommen, die wir geprüft haben, aus denen nicht hervorging, dass es sich um ein validiertes Surrogat für den patientenrelevanten Endpunkt handelt. Wir haben jetzt für den Vorbericht auch weitere und neuere Arbeiten eingereicht bekommen, die wir auch daraufhin geprüft haben, aus denen das aber leider auch nicht hervorgeht.

Wir sehen das Problem, das Sie beschreiben. Deswegen sind wir dem so begegnet, dass wir die Ergebnisse im Anhang darstellen. „Versteckt“ würde ich das nicht nennen. Das ist einfach außerhalb der Nutzenbewertung.

(Klaus Krüger: Ja!)

Deswegen finden sich auch die Striche in der Tabelle, in der die Ergebnisse der Nutzenbewertung zu finden sind. Aber es bleibt für uns einfach das Problem, dass es sich um ein nicht validiertes Surrogat handelt und wir deswegen so damit umgehen mussten.

Peter-Andreas Löschmann: Nur, damit wir uns richtig verstehen: Sie behaupten, dass die radiologische Nullprogression – ich rede jetzt nicht über Skalenveränderungen auf dem Sharp-Score und anderen – ein nichtvalidierter Endpunkt ist? Das heißt, das Gelenk verändert sich nicht. Das hat keine Bedeutung für den Patienten?

Moderator Jürgen Windeler: Frau Biester.

Katharina Biester: Das habe ich nicht behauptet. Ich habe gesagt, dass es wir keine Daten haben, dass es ein validiertes Surrogat für den zu ersetzenden patientenrelevanten Endpunkt „Gelenkzerstörung“ ist.

Peter-Andreas Löschmann: Noch einmal: Wir reden über die Abwesenheit einer strukturellen Veränderung im Vergleich zur Anwesenheit einer strukturellen Veränderung. Es ändert sich also nichts. Was muss man denn da noch validieren? Wie geht das überhaupt?

Moderator Jürgen Windeler: Herr Kaiser.

Thomas Kaiser: Sie haben einen Score, der über eine ganz große Bandbreite geht mit vielen Punkten. In diesem Score kann es an einer Stelle eine Verbesserung geben und eine Verschlechterung um jeweils einen Punkt.

(Peter-Andreas Löschmann: Ja!)

Damit haben Sie eine Nullprogression. Haben Sie damit also eine Progression der Erkrankung ausgeschlossen?

(Peter-Andreas Löschmann: Eine strukturelle ...)

Zeigt also die Aussage der Nullprogression zwingend, dass es keinerlei Progression gibt?

Peter-Andreas Löschmann: Sagen wir mal, der Patient hat bei Einschluss in die Studie eine Läsion.

(Thomas Kaiser: Ja!)

Am Ende der Studie hat er an der gleichen Stelle immer noch eine Läsion. Es ist also nichts weiter passiert. Was soll das bedeuten?

Thomas Kaiser: Das ist eine andere Frage.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Sander.

Oliver Sander: Sie können in Studien durchaus zum Beispiel mit einem Score von 50 reingehen und Auffüllungen von Erosionen haben oder bei dem Scoring Gelenke besser scoren und gleichzeitig auf der anderen Seite Gelenke schlechter scoren, sodass Sie rein rechnerisch eine Nullprogression haben, gleichzeitig aber zum Beispiel an einem wichtigen Gelenk wie dem Zeigefinger eine für den Patienten funktionell bedeutsame Progression haben und an einem unwichtigeren Gelenk wie an einem Zehengelenk zum Beispiel ein Auffüllen von Erosionen, was niedriger gescort wird. Sie können also nicht ausschließen, wenn Sie nur den Nullwert nehmen, dass Sie nicht auch Verschlechterungen haben.

Das andere ist: Es gibt auch Röntgenmessinstrumente für Luxation und Versteifung. Das ist der alte Steinbrocker-Score, der radiologisch das genommen hat, der aber schon vor vielen Jahren verlassen wurde, weil er eben die Veränderungssensitivität nicht hat, und der – hier angewandt – sicherlich keinen Unterschied zeigen würde, weil eben keiner der Patienten überhaupt eine Versteifung bekommt. Deshalb nehmen wir die deutlich veränderungssensitiveren Van-der-Heijde- und Sharp-Scores, die aber eben auch bei Nullprogression, was wir alle möchten, ein sehr gutes Surrogat, aber keine Garantie dafür sind, dass es nicht irgendwo schlechter wird.

Moderator Jürgen Windeler: Sie haben die Frage gestellt, wie man das machen soll. Vorhin sind die sehr vollständigen, guten und auch lange Beobachtungen enthaltenden Register beschrieben worden, in denen eigentlich alle Daten, die man für solche Validierungen braucht, enthalten sein müssten oder könnten. Die Frage ist: Gibt es Auswertungen aus den Registern, die nun eine Validierung dieser Surrogatkriterien bzw. dieses konkreten Surrogatkriteriums erlauben? Das wäre eigentlich eine sehr naheliegende Aktion. Gibt es solche Auswertungen?

(Zuruf: Das ist meines Erachtens ethisch gar nicht möglich!)

Angela Zink: Validierung im Hinblick auf was? Validierung der radiologischen Progression daraufhin, dass es beim Patienten keine funktionellen Veränderungen gibt? Dazu gibt es natürlich Studien, dass die radiologische Progression und die daraus folgende funktionelle Veränderung für den Patienten, die Sie als primären Endpunkt hatten, sehr eng zusammenhängt. Dieser Surrogatendpunkt „Kontraktur und Versteifung“ – das kann auch ein Endpunkt sein; es muss kein Surrogat sein –, taucht gar nicht auf. Wir können ihn gar nicht messen. Deshalb haben Sie keine einzige Studie gefunden. Also muss man sich fragen: Wie wollen wir denn eigentlich Gelenkdestruktion messen?

Die Röntgenprogression bei der rheumatoiden Arthritis ist ein extrem gut validierter Parameter aus vielen Studien, die Register hingegen nicht: Die Register röntgen ihre Patienten nicht andauernd. Eine einheitliche vergleichbare Röntgenbefundung von mehr als 11 000 Patienten ist ein Aufwand, der nicht zu treiben ist.

Moderator Jürgen Windeler: Noch einmal mein Hinweis darauf, dass wir unter „Surrogatvalidierung“ nicht verstehen, dass es einen Zusammenhang im einzelnen Patienten zwischen einem Kriterium X und einem Kriterium Y gibt. „Surrogatvalidierung“ bedeutet, dass es bei den Therapieeffekten bezüglich des Surrogatkriteriums einen Bezug, eine Korrelation zu den Therapieeffekten auf die patientenrelevanten Endpunkte gibt.

Wenn Sie sagen, dass es gut validiert ist, scheint unsere Einschätzung auch aus den Stellungnahmen dagegenzustehen, dass wir wenige Publikationen und Daten, die diese Surrogatvalidierung beschreiben – wohlgemerkt: diese Surrogatvalidierung –, gefunden haben. – Herr Richter.

Bernd Richter: Gibt es aus den Registern Daten zu Art und Häufigkeit des Gelenkersatzes?

Angela Zink: Ja, das wird erfasst.

Moderator Jürgen Windeler: Gibt es weitere Wortmeldungen unter „Verschiedenes“? – Bitte schön.

Karl Krobot: Ich möchte noch einmal auf die eingangs erwähnte Studie von De Filippis eingehen. Das ist eine sehr kleine monozentrische Studie mit 15 Patienten pro Arm. Diese Studie ging in das Fazit des Berichts ein. Wir sind der Meinung, dass diese Studie eben nicht fazitfähig ist, nämlich aufgrund einer außerordentlich geringen Publikationsqualität. Wir haben in unserer Stellungnahme Beispiele gegeben. Es ist etwa unklar, ob die Studie überhaupt randomisiert ist. Der Autor spricht selbst davon: „... was an observational study“.

Weiterhin ist in der Studie gar nicht beschrieben, wie viele Patienten bis zum Studienende durchhielten. Waren es 5 Patienten? Waren es 10 Patienten? Waren es alle 15 Patienten pro Arm?

Drittens ist aus der Publikation heraus unklar, wie viele Patienten zu den jeweiligen Messzeitpunkten überhaupt Angaben gemacht haben.

Viertens ist es der Fall, dass in der Publikation kaum eine Zahl gibt, die nicht durch eine andere Zahl an anderer Stelle in dieser Publikation widerlegt würde.

Diese Studie verletzt also aus unserer Sicht sämtliche Mindeststandards an Publikationsqualität. Deswegen sind wir der Meinung, dass man diese Studie sehr wohl im Bericht beschreiben sollte. Man sollte sie diskutieren. Das gilt auch für die Situation. Aber aus unserer Sicht ist sie nicht fazitfähig – vor allem vor dem Hintergrund der methodisch so

konsequenter Diskussion, die wir in den letzten 2 Stunden geführt haben. Diesem Niveau widerspricht diese Studie eklatant. Deswegen sind wir der Meinung, dass sie eben nicht im Fazit des Endberichts enthalten sein sollte. – Danke schön.

Moderator Jürgen Windeler: Frau Biester.

Katharina Biester: Danke für die Ausführungen. Sie hatten das auch in Ihrer Stellungnahme beschrieben. Wir prüfen das selbstverständlich.

Karl Krobot: Danke schön.

Moderator Jürgen Windeler: Jetzt kommen Sie dran.

Dietrich Knoerzer: Verstehe ich Ihr Interesse an Head-to-Head- und Monostudien so, dass wir noch eine Studie, die uns kurzfristig von GLOBAL zur Verfügung gestellt wird, nachreichen dürfen oder nicht? Die Frage haben wir vorhin schon einmal gestellt. Vielleicht habe ich nur die Antwort nicht mitbekommen.

Thomas Kaiser: Wir werden uns im Nachgang an Sie wenden und gegebenenfalls darüber reden, ob das und was geht.

Moderator Jürgen Windeler: Herr Dintsios.

Markos Dintsios: Ich nehme Bezug auf das, was Frau Biester zur Validität bzw. zum entsprechenden Surrogatendpunkt gesagt hat. Wir sprechen von der Nullprogression bzw. von den radiologischen Endpunkten. Im Bericht steht aber, dass es sich hier um einen Endpunkt handelt, dessen Validität derzeit unklar sei. Das IQWiG stellt in seinem spezifischen Anhang I die Ergebnisse zu diesem radiologischen Nullprogressionsendpunkt dar. Das heißt, er muss einen gewissen Stellenwert haben – zumindest einen informativen –, unabhängig davon, ob er in die Nutzenbewertung direkt einfließt.

Dann stellt sich aber für mich die Frage – ich schließe an Frau Zink an –, ob man dann nicht auch die entsprechenden Ergebnisse aus Registerauswertungen, die gefahren werden, auch in einem spezifischen Anhang einbringen sollten, denn die haben definitiv auch einen informativen Stellenwert, den man nicht so ohne Weiteres unterschlagen sollte.

Letzte Bemerkung: Vorhin, als es um die Differenz zwischen Patientenjahr und Expositionsdauer ging, hatte Herr Kaiser gesagt, man müsste nicht den Teufel mit dem Beelzebub austreiben. Ich stimme Ihnen zu: Beide Ansätze haben ihre Vor- und Nachteile. Vielleicht haben sie beide auch vor allem Nachteile – nicht, dass wir uns hier falsch verstehen. Trotzdem kann man sich auch überlegen, ob man nicht den zweiten Ansatz auch fährt und auch darstellt. Dann kann man es zumindest so diskutieren. Denn wenn man sich nur auf einen kapriziert und den anderen außen vor lässt, obwohl man akzeptiert, dass beide

ihre Nachteile haben, stellt sich die Frage: Wie ergibt sich denn die Präferenz für den einen und nicht für den anderen? Dann bitte, wenn möglich, beide darstellen.

Moderator Jürgen Windeler: Ich möchte zu beiden Punkten eine kurze Rückmeldung geben. Das ist immer die Diskussion um den kleinen Finger und die ganze Hand. Ich glaube, dass es eine sinnvolle Entscheidung gewesen ist, die auch aufgrund der bisherigen Diskussionen – auch im Vorbericht – nachvollziehbar ist, dass wir die Ergebnisse dieser sogenannten Nullprogression in den Anhang schreiben. Wir werden in Zukunft an diesen Stellen extrem zurückhaltend sein – das sage ich ausdrücklich als Leiter dieses Instituts –, wenn mit einem solchen Fingerzeig versucht wird, den Arm gleich mit einzusammeln.

Der zweite Punkt: Man kann alles Mögliche in dem Bericht darstellen, auch Alternativen in Auswertungen. Trotzdem – Sie wissen das genau, Herr Dintsios – sind wir natürlich in der Situation, dass wir irgendwann dem G-BA eine konkrete Bewertung abgeben müssen, die sich auf irgendein konkretes festgelegtes Vorgehen bezieht, bei der wir nicht sagen: Wenn man das macht, machen wir das so, und wenn man das anschaut, könnte auch etwas anderes herauskommen.

Wir sind in der Situation – das ist manchmal sehr schwierig und manchmal außerordentlich faszinierend –, dass wir uns festlegen müssen. So wird es auch hier so sein, dass wir uns bei verschiedenen Dingen und verschiedenen Alternativen auf ein bestimmtes Vorgehen festlegen und versuchen, das so gut wie möglich zu begründen. – Bitte schön.

Stefan Simianer: Ich wollte ergänzend einen kleinen Kommentar zur radiologischen Progression abgeben. Wir haben uns bemüht, alle vorhandene Evidenz dem IQWiG zur Verfügung zu stellen. Das ist geschehen.

Ich wollte nur sagen: Ich glaube, das Problem, dass diese Surrogatvalidierung nicht akzeptabel ist, liegt weniger an der radiologischen Progression, sondern an den primär gewählten Endpunkten Deformität und Kontraktur, die sich bekanntermaßen eben nicht operationalisieren lassen. Ich wollte das einfach nur gesagt haben. Zumindest bei vielen Menschen, die ich kenne, ist die radiologische Progression tatsächlich als das beste Surrogat für diese gewählten Endpunkte vorgeschlagen worden. Mehr können wir an der Stelle nicht tun.

Moderator Jürgen Windeler: Okay. – Gibt es weitere Wortmeldungen? – Das scheint mir auch nach kurzem Innehalten und nochmaligem Nachdenken und Reflektieren nicht der Fall zu sein. Wir haben die Punkte geklärt, die wir geklärt haben wollten.

Dann kann ich in dieser Sach- und Diskussionslage die Erörterung beschließen. Ich bedanke mich sehr, dass Sie so zahlreich gekommen sind, dass Sie sich auch so zahlreich beteiligt haben. Herzlichen Dank und gute Heimreise.

(Beifall von den Anzuhörenden)

Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen.....	A 2
A 1.1 Abbott GmbH & Co. KG.....	A 2
A 1.2 Berufsverband Deutscher Rheumatologen e. V.	A 22
A 1.3 Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	A 26
A 1.4 Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie.....	A 33
A 1.5 Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e. V.	A 42
A 1.6 medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH.....	A 49
A 1.7 MSD Sharp & Dohme GmbH	A 55
A 1.8 Novartis Pharma GmbH.....	A 88
A 1.9 Pfizer Deutschland GmbH.....	A 96
A 1.10 Roche Pharma AG	A 219
A 1.11 Swedish Orphan Biovitrum GmbH.....	A 250
A 1.12 UCB Pharma GmbH.....	A 263
A 1.13 Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.....	A 273

A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A 1.1 Abbott GmbH & Co. KG

Autoren:

Simianer, Stefan

Unnebrink, Kristina

Wolff, Malte

Stellungnahme der Abbott GmbH & Co. KG zum vorläufigen Bericht „Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie der rheumatoiden Arthritis“ (Auftrag A10-01, Version 1.0 vom 19.06.2012)

Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens zum vorläufigen Berichtsplan A10-01 vom 19. Juni 2012 reichen wir im Namen der Abbott GmbH & Co. KG (nachfolgend Abbott Deutschland genannt) folgende Kommentierungen ein.

Allgemeine Vorbemerkung

Der vorliegende Vorbericht ist umfangreich und detailliert und wir stimmen mit der grundsätzlichen Aussage überein, dass für Biologika im Allgemeinen und Adalimumab im Besonderen der Nutzen in der Zweitlinientherapie der rheumatoiden Arthritis belegt wurde. Dies entspricht den Erfahrungen aus der klinischen Forschung sowie der täglichen Anwendungspraxis seit über 10 Jahren. Wir erkennen ausdrücklich die umfangreiche Aufarbeitung der vorliegenden Evidenz für neun Biologika und den damit verbundenen Aufwand an.

Trotz der grundsätzlichen Zustimmung führen wir im Folgenden einige Kommentierungen und Vorschläge für inhaltliche Aspekte auf, für die wir sowohl aus methodischer Sicht als auch vor dem Hintergrund der verwendeten Endpunkte, der Patienten- und Studienselektion sowie deren Bewertung weitere Erläuterungen bzw. Änderungen für sinnvoll und notwendig erachten.

Aus diesem Grund nehmen wir im Namen von Abbott Deutschland nachfolgend Stellung wie folgt:

Zitat

„Für die auch zur Monotherapie zugelassenen bDMARDs Adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept und Tocilizumab wurden keine für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert, in denen diese Wirkstoffe in Monotherapie angewendet wurden.“ (S. xlvii) sowie vergleichbare Literaturstellen im Verlauf.

Kommentar

Gemäß der Zulassung sind alle in diesem Bericht bewerteten Biologika in der rheumatoiden Arthritis primär in Kombination mit Methotrexat zu verabreichen. Adalimumab kann nachrangig im Falle von Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat oder wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll erscheint, als Monotherapie eingesetzt werden. Zwei Studien zu Adalimumab als Monotherapie in der Zweitlinientherapie (die Studien M02-575 und DE011) wurden bei der Bewertung durch das IQWiG ausgeschlossen, weil es aus den Studienausswertungen nicht ersichtlich sei, dass die eingeschlossenen Patienten das Kriterium der MTX-Unverträglichkeit erfüllen oder bei ihnen MTX kontraindiziert ist. Bei beiden Studien handelt es sich um placebokontrollierte Zulassungsstudien bei multiplen Therapieversagern. Es konnte jeweils eine patientenrelevante Überlegenheit von Adalimumab gegenüber Placebo nachgewiesen werden (vgl. Miyasaka et al. 2008 sowie van de Putte et al. 2004).

Zum Zeitpunkt der Studienplanung und -durchführung war nicht absehbar, wie der exakte Zulassungstext in der Monotherapie lauten würde. Aufgrund der weiteren umfangreichen Evidenz zur Kombinationstherapie ergab sich weiterhin, dass bei einer Kombination mit Methotrexat synergetische Effekte zum Tragen kommen, die eine Kombinationstherapie als primäre Therapiestrategie vorteilhafter erscheinen ließ. Daher erfolgte die Zulassung der Monotherapie als nachrangige aber gleichwohl wirksame Therapieoption für Patienten, bei denen im weiteren Therapieverlauf eine weitere Gabe von Methotrexat nicht sinnvoll erscheint.

Die Wirksamkeit durch den formal begründeten Ausschluss der Monotherapiestudien in Frage zu stellen, könnte insbesondere jene Patienten verunsichern, bei denen das synthetische Standardbasistherapeutikum MTX bei einem Wechsel des Therapieregimes oder im Verlauf einer Kombinationstherapie mit einem Biologikum medizinisch nicht mehr in Frage kommt und die ein nachgewiesenermaßen hochwirksames Medikament wie Adalimumab in Monotherapie erhalten.

Zitat

„Es konnten keine Zielgrößen der eingeschlossenen Studien zu diesem patientenrelevanten Endpunkt zugeordnet werden“ [Anmerkung: zur Bewertung der strukturellen Gelenkveränderungen] (S. 17)

Kommentar

Der vorliegende vorläufige Bericht benennt als patientenrelevanten Endpunkt „strukturelle Gelenkveränderungen (wie Deformitäten, Versteifungen, Kontrakturen)“. Bereits bei der Erstellung des Berichtsplanes gab es eine Vielzahl an Stellungnahmen, die eine Präzisierung der zu verwendenden Operationalisierung der strukturellen Gelenkveränderungen vorschlugen.

Es besteht zwar kein Zweifel, dass diese Endpunkte für die Patienten von hoher Relevanz sind. Es sind allerdings keine Scores bekannt, die systematisch Deformitäten, Versteifungen oder Kontrakturen messen würden. Daher wiesen wir wie diverse weitere Stellungnehmer darauf hin, radiologische Veränderungen, konkret die radiologische Progression oder das fehlende Fortschreiten der Gelenkzerstörung als patientenrelevanten Endpunkt für die Erfassung der strukturellen Veränderungen einzuschließen.

Leider ist das IQWiG der Argumentation nicht gefolgt mit der Begründung, die radiologische Progression sei ein nicht adäquat validierter Surrogatparameter (siehe IQWiG 2011a). Diese Betrachtung vernachlässigt jedoch, dass gerade radiologische Veränderungen am geeignetsten die langfristigen Folgen der Erkrankung einschließlich der strukturellen Veränderungen abbilden, welche zu erheblichen irreversiblen funktionalen Einschränkungen, Arbeitsunfähigkeit, Gelenkresektionen und –ersatz und im äußersten Fall auch zur Invalidität führen. Die beschriebenen patientenrelevanten Folgen der Gelenkzerstörung treten selbst bei ungehemmtem, natürlichem Fortschreiten der Erkrankung erfahrungsgemäß erst nach etwa 10 Jahren auf. Das Röntgenbild bietet dagegen eine offensichtliche, sinnvolle und etablierte Möglichkeit, Schädigungen der Gelenke früh darzustellen.

Zudem existiert hier eine Lücke in der Methodik des IQWiG, da radiologische Veränderungen wie nach der IQWiG-Methodik erforderlich im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien nicht validiert werden können. Eine randomisierte klinische Studie mit einer Dauer von 10 Jahren – einem Zeitraum, in welchem sich die beschriebenen schwerwiegenden Folgen der Gelenkzerstörung üblicherweise manifestieren, wäre nicht zuletzt aus ethischen Gründen nicht durchführbar.

In diesem Zusammenhang weisen wir darauf hin, dass radiologische Veränderungen

- von der EMA im Falle von Adalimumab als patientenrelevantes Surrogat für den Endpunkt strukturelle Schädigungen akzeptiert wurden. Dies führte auch zur entsprechenden Aufnahme in die deutsche Fachinformation von Adalimumab: „Humira reduziert in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit“ (Fachinformation Humira®, Abbott Laboratories Ltd 2012)
- in Deutschland und weltweit von HTA-Institutionen standardmäßig als relevanter Endpunkt bewertet werden, wie zum Beispiel von dem Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (vgl. Kulp et al. 2005), der Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (vgl. CADTH 2010), dem britischen National Institute for Health and Clinical Excellence (vgl. NICE 2007), der Haute Autorité de Santé aus Frankreich (vgl. HAS 2007) sowie allen vollendeten oder geplanten Cochrane Reviews (vgl. Blumenauer et al. 2002, Blumenauer et al. 2003, Navarro-Sarabia et al. 2005, Lopez-Olivo et al. 2008, Maxwell / Singh 2009, Mertens / Singh 2009, Singh et al. 2009, Singh et al. 2010).
- in Therapieleitlinien (vgl. Smolen et al. 2010) und Empfehlungen (vgl. Wollenhaupt et al. 2009) neben der Remission als zweites bedeutsames Therapieziel genannt wird.
- von dem Vertreter der maßgeblichen Fachgesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie, als bedeutsamer Endpunkt im Rahmen des Anhörungsverfahrens zum Vorbericht genannt wurde,
- als derart „harter Endpunkt“ angesehen werden, dass wichtige vom IQWiG akzeptierte Endpunkte anhand von radiologischen Veränderungen validiert wurden (vgl. Felson et al. 2011).

Die „radiologisch nachweisbare strukturelle Gelenkschädigung“, gemessen anhand der radiologischen Progression oder der in Anhang I dargestellten Nullprogression ist daher als valides und etabliertes Surrogat für den vom IQWiG benannten Endpunkt „strukturelle Gelenkveränderungen“ anzusehen.

Änderungsantrag

Die radiologische Progression oder die radiologische Nullprogression ist als patientenrelevanter Surrogatparameter für die strukturellen Gelenkveränderungen anzuerkennen. Die radiologische Progression ist infolge dessen in die vorliegende Nutzenbewertung und deren Schlussfolgerung einzubeziehen.

Zitat

„Sensitivitätsanalysen“ (S. 20ff.)

Kommentar

Grundsätzlich befürworten wir die Durchführung von Sensitivitätsanalysen, um die Robustheit von Ergebnissen zu sichern. Insbesondere vor dem Hintergrund der Bedeutung für die im Bericht getroffenen Aussagen wäre jedoch eine Methodendiskussion hinsichtlich der Sensitivitätsanalysen vor der Fertigstellung erforderlich gewesen.

Im Rahmen der Neufassung des maßgeblichen Methodenpapiers 4.0 (vgl. IQWiG 2011b), welches zeitgleich zur Erstellung des vorliegenden Berichtes überarbeitet wurde, hätte eine entsprechende Methodendiskussion stattfinden können. Zudem zeigte sich bereits zu Beginn des Verfahrens im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zum vorläufigen Berichtsplan, dass eine Vielzahl der Studien aufgrund des Studiendesigns z.B. Early Escape vorsahen. Bereits hier hätte das IQWiG die anzuwendenden Methodiken vorstellen können. Beide Gelegenheiten hätten einen guten Rahmen geboten, sowohl die Voraussetzungen als auch die Methodik zur Durchführung von Sensitivitätsanalysen adäquat zu diskutieren, anstatt sie erstmals im Rahmen einer vorläufigen Nutzenbewertung zu thematisieren und anzuwenden.

Änderungsantrag

Grundsätzlich regen wir eine ausführliche Methodendiskussion zu den Voraussetzungen und Methoden der Sensitivitätsanalysen an.

Zitat

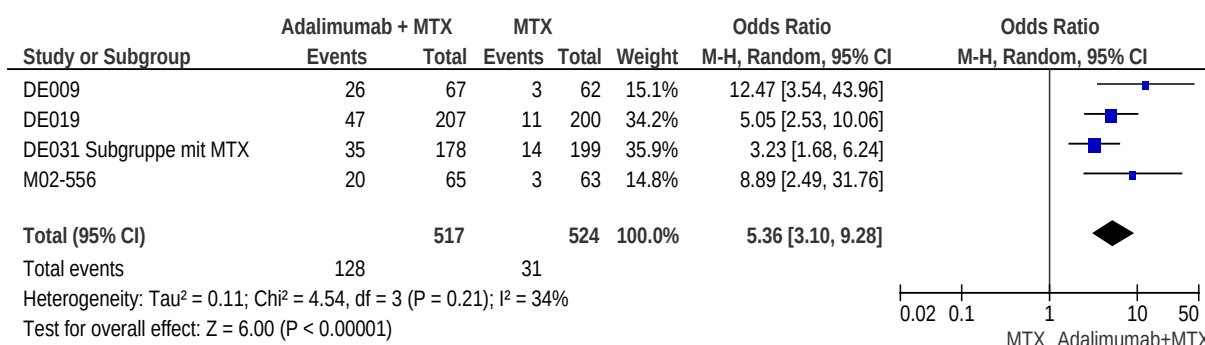
„Remission“ (S. 125)

Kommentar

Bezüglich der Zielgröße Remission stellt der Bericht für Adalimumab keinen Nutzenbeleg dar, da anhand der zur Verfügung gestellten Studienberichte der Endpunkt Remission nicht ersichtlich sei. Dies lässt sich damit begründen, dass die üblicherweise für die Remission herangezogenen Remissionskriterien zum Zeitpunkt der Durchführung der Studien noch kein Endpunkt war, der standardmäßig in den Studienberichten ausgewiesen wurde. Remission hat sich erst später - und nicht zuletzt ermöglicht durch die Verbesserung der Therapiestandards - als Endpunkt in Studien und in der klinischen Praxis etabliert.

Abbott hat anhand etablierter Remissionskriterien die individuellen Patientendaten ausgewertet und hat diese Auswertung dem IQWiG im Januar 2012 zur Verfügung gestellt. Eine entsprechende metanalytische Zusammenfassung der DAS28(CRP)-Remission basierend auf den Studien DE009, DE019, M02-556 sowie der im Vorbericht eingeschlossenen Subgruppe der Studie DE031 bei Patienten, die zusätzlich Methotrexat erhielten, ergab folgende Ergebnisse:

Abbildung 1: Meta-Analyse für den Endpunkt Remission (DAS28(CRP)-Remission)



Anmerkungen:

- DAS28(CRP)-Remission ist definiert als DAS28(CRP) < 2,6.
- Nonresponder Imputation bis zum Zeitpunkt des jeweiligen Studienendes (Woche 24 bei DE009, DE031, M02-556 und zur Woche 52 bei DE019)
- Werte der Odds Ratio größer 1 bedeuten einen Vorteil für Adalimumab + MTX
- Berechnet mit Review Manager (Revman) Version 5.1. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2011

Diese Daten zeigen eindrücklich die patientenrelevante Überlegenheit der Adalimumab Kombinationstherapie.

Änderungsantrag

Leider konnte das IQWiG diese Ergebnisse aus zeitlichen Gründen nicht mehr im Vorbericht berücksichtigen. Die eingereichten Remissionsdaten sind daher für den Endbericht entsprechend aufzunehmen und der Nutznachweis bezüglich des Endpunktes Remission ist für Adalimumab als belegt anzuerkennen.

Zitat

Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene:

Für die Studie DE009 sei die geplante ANCOVA nicht durchgeführt worden (S. 128ff.)

Kommentar

Aus dem entsprechenden Kapitel 5.1.2.1 des dem IQWiG vorliegenden Studienberichtes geht hervor, dass für die entsprechenden Endpunkte eine ANCOVA durchgeführt wurde.

Änderungsantrag

Für die Validitätsbewertung der jeweils betroffenen Endpunkte beantragen wir für die Studie DE009 in der Kategorie „Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich“, die Bewertung von „unklar“ auf „ja“ zu setzen.

Zitat

„es fehlt die explizite Information, dass die Endpunkterheber verblindet waren, dies legen jedoch die allgemeinen Aussagen zur Verblindung nahe“ (Tabelle 88, Fußnote d, S. 128).

Kommentar

Die behandelnden und auch beurteilenden Ärzte waren verblindet. Dies geht aus dem entsprechenden Kapitel 9.4.6 des dem IQWiG vorliegenden Studienberichtes der Studie M02-556 hervor.

Änderungsantrag

Wir beantragen, das Verzerrungspotenzial auf der Endpunktebene der Studie M02-556 bezogen auf die Kategorie der „Verblindung der Endpunkterheber“ von „unklar“ auf „niedrig“ einzustufen. Dies betrifft die Einschätzung des Verzerrungspotenzials zu den

folgenden Endpunkten: schmerzhafte/geschwollene Gelenke, geschwollene Gelenke sowie der unerwünschten Arzneimittelwirkungen.

Zitat

„Soziales Funktionsniveau (Teilnahme am beruflichen und sozialen Leben)“ (S. 155)

Kommentar

Im Rahmen des Berichtes wird darauf verwiesen, dass für Adalimumab keine Daten bezüglich der Auswirkung auf die Arbeitsfähigkeit vorliegen. Dies ist jedoch zum einen die Folge der Einschränkung der Studien auf randomisierte kontrollierte Studien, zum anderen der Beschränkung auf die Zweitlinienpopulation geschuldet.

So reduziert Adalimumab in Kombination mit MTX in zwei randomisierten kontrollierten Studien über 1 bzw. 2 Jahre im Vergleich zu MTX die Anzahl der Krankheitstage, verbesserte den Arbeitsstatus und wirkte sich zudem positiv auf die Produktivität am Arbeitsplatz aus (vgl. van Vollenhoven et al. 2010 und Bejarano et al. 2008):

- In der PROWD Studie wurde z.B. das Risiko für Arbeitsunfähigkeit bei früher rheumatoider Arthritis anhand des Work Instability Score (WIS) bestimmt. Dabei handelt es sich um einen Fragebogen der das Ausmaß des Ungleichgewichtes zwischen den funktionellen Fähigkeiten des Patienten und den Anforderungen des Berufes misst. Bei einem WIS-Score kleiner 10 ist das Risiko für Arbeitsunfähigkeit als niedrig, bei einem Score von 10-17 als mittel und bei einem Score größer 17 als hoch anzusehen. Zu Studienbeginn lag der durchschnittliche WIS-Score für die Patienten unter MTX-Monotherapie bei 14,8 Punkten, für die Patienten unter Adalimumab+MTX bei 15,7 Punkten. Durch die Kombinationstherapie Adalimumab+MTX konnte im Vergleich zur MTX-Monotherapie das Risiko für Arbeitsunfähigkeit signifikant gesenkt werden (Abnahme des WIS-Scores um 8,1 Punkte für Adalimumab+MTX vs. 5,4 Punkte für MTX-Monotherapie (vgl. Bejarano et al. 2008).
- In einer weiteren verblindeten randomisierten kontrollierten Studie bei MTX-naiven Patienten mit früher rheumatoider Arthritis wurde der Einfluss der Adalimumab+MTX Kombinationstherapie auf die Anzahl der Fehltage über einen Zeitraum von 2 Jahren mit der MTX-Monotherapie verglichen. Dabei wurde zwischen

angestellt beschäftigten Patienten und im Haushalt tätigen Patienten unterschieden. Für die im Haushalt tätigen Patienten waren Fehltag solche Tage, an denen sie sich nicht in der Lage sahen ihren Aufgaben nachzugehen. Die Auswertung ergab, dass Patienten unter Adalimumab+MTX Kombinationstherapie signifikant weniger, nämlich nur halb so viele, Fehltag aufwiesen wie die Patienten unter MTX-Monotherapie (17,4 vs. 36,9 Fehltag für angestellte Patienten und 7,9 vs. 18,6 Fehltag für die im Haushalt tätigen Patienten (vgl. van Vollenhoven et al. 2010).

Dass sich diese Ergebnisse qualitativ auch auf andere Studienpopulationen übertragen lassen, bestätigen die vergleichbaren Ergebnisse aus offenen Erweiterungsstudien (vgl. Mittendorf et al. 2008, Halpern et al. 2009) bzw. anderen prospektiven Studien (vgl. Zhang et al. 2008, Krüger et al. 2011). Die letztgenannten Studien wurden in Patientenkollektiven durchgeführt, die bereits auf DMARDs versagt hatten. Insofern greift die Aussage, es läge keine Evidenz für eine positive Wirkung von Adalimumab auf die Arbeitsfähigkeit vor, zu kurz und stellt nicht die umfangreiche Evidenzlage dar.

Änderungsantrag

Im Falle von Adalimumab liegen für die Endpunkte der sozialen Funktionsfähigkeit mehrere Studien der Evidenzklasse 1 in bzgl. der Erkrankungsdauer und Vorbehandlung unterschiedlichen Populationen vor sowie mehrere Studien der Evidenzklasse 2 bei Patientenpopulationen nach DMARD Vorbehandlung. Daher ist die Wirksamkeit von Adalimumab auch bezogen auf den Endpunkt der sozialen Funktionsfähigkeit insbesondere der Arbeitsfähigkeit als belegt anzusehen und das Fazit entsprechend zu ändern.

Zitat

„Infektionen“ (S. 174ff.)

Kommentar

Als Operationalisierung der Zielgröße „Unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ benennt der vorläufige Bericht unter anderem die Gesamtrate an Infektionen.

Ohne Zweifel spielen bei der Schadensabwägung von Biologika im Allgemeinen und TNF- α -Inhibitoren im Besonderen Infektionsrisiken eine spezifische Rolle. Aktuelle Auswertungen

der Cochrane-Gruppe, die auf einer umfangreicheren Datengrundlage basieren als der vorliegende Vorbericht, belegen, dass bei Infektionen keine relevanten Unterschiede zwischen Adalimumab und anderen TNF- α -Inhibitoren wie z.B. Etanercept zu erwarten sind (vgl. Singh et al. 2011). Weitere Bewertungen basierend auf Registerauswertungen bestätigen diese Einschätzung (vgl. Zink et al. 2009, Greenberg et al. 2010, Galloway et al. 2012).

Diverse Risikofaktoren wie etwa eine längere Krankheitsdauer, Alter > 60 Jahre und chronische Lungen- und Nierenerkrankungen sind mit erhöhten Infektionsraten assoziiert (vgl. Strangfeld et al. 2011). Das Risiko erhöht sich insbesondere bei der gleichzeitigen Einnahme von Glukokortikoiden oberhalb der Cushingschwelle (vgl. Strangfeld et al. 2011). Hohe Dosen Glukokortikoide werden üblicherweise initial, also zur Zeit der Therapieeskalation, eingesetzt. Entsprechend reduziert sich das Risiko von infektiösen Erkrankungen unter der Therapie mit TNF- α -Inhibitoren im Verlauf der Therapie (vgl. Strangfeld et al. 2011), was insbesondere vor dem Hintergrund der Studiendauer der eingeschlossenen Studien zu einer Verzerrung zuungunsten der Biologika führen kann. Vor Beginn der Therapie sehen daher die Leitlinien und Empfehlungen eine umfassende anamnestische Abklärung bzgl. vorliegender oder latenter Infektionen vor (vgl. DGRh 2010, Schneider et al. 2011). Darüber hinaus überwachen die behandelnden Ärzte insbesondere zu Beginn einer Therapie neu eingestellte Patienten sehr eng bzgl. früher Hinweise auf Infektionen.

Zusammenfassend handelt es sich bei dem erhöhten Infektionsrisiko um eine bekannte unerwünschte Arzneimittelwirkung, welche die behandelnden Ärzte gemäß der Fachinformation regelmäßig überwachen, entsprechend adäquat reagieren können und die als gut therapierbar einzuschätzen ist.

Zitat

„Insbesondere zu Therapien für Patienten mit chronischen Erkrankungen wären allerdings Studien mit einer deutlich längeren Behandlungsdauer von Bedeutung und erforderlich, um auch Erkenntnisse über langfristige Therapieerfolge gewinnen zu können“ (S. 541)

Kommentar

Die vom IQWiG vorgebrachte Kritik der fehlenden Langzeitstudien stellt eine Folge der Einschlusskriterien des Instituts dar und der expliziten Beschränkung auf randomisierte kontrollierte Studien bzw. der alleinigen Berücksichtigung der kontrollierten Phase. Für offene Extensionsstudien der vom IQWiG eingeschlossenen Studien DE019 und DE009 zu Adalimumab liegen beispielsweise bereits publizierte 5-Jahresdaten (DE019 vgl. Keystone et al. 2011) und 4-Jahresdaten (DE009 vgl. Weinblatt et al. 2006) vor. Die Vorstellung der finalen 10-Jahresauswertung der DE019 erfolgte auf dem diesjährigen Kongress der Europäischen Rheumatologischen Fachgesellschaft EULAR in Berlin (vgl. Keystone et al. 2012). Auch die europäische Zulassungsbehörde bestätigte die andauernde Wirksamkeit von Adalimumab über fünf Jahre durch eine entsprechende Aufnahme in die Fachinformation (vgl. Abbott Laboratories Ltd 2012).

Darüber hinaus liegen Auswertungen diverser Register vor, die sowohl die Wirksamkeit als auch die Verträglichkeit von Adalimumab auch über lange Zeiträume belegen (siehe z.B. Kievit et al. 2008, Du Pan et al. 2009, Hetland et al. 2010). Insofern spiegelt die Schlussfolgerung der fehlenden Langzeitevidenz die restriktiven Einschlusskriterien und nicht die weltweit über mehr als eine Dekade gesammelte Evidenz wider.

Zitat

„Potenzielle Effektmodifikatoren“ (S. 547)

Kommentar

Der vorliegende vorläufige IQWiG Bericht benennt für viele Wirkstoffe, dass für Patienten, die mit TNF- α -Inhibitoren vorbehandelt sind, keine weitergehende Evidenz vorliegt. Dies ist jedoch im Wesentlichen eine Folge der Einschränkung auf randomisiert kontrollierte Studien zu Beginn des Verfahrens. Die Selektion führt dazu, dass Daten aus umfangreichen Quellen ausgeschlossen werden.

Auch wenn eine Vorbehandlung mit alternativen TNF- α -Inhibitoren einen möglichen Effektmodifikator darstellt, so existieren eine Vielzahl von

- Registerauswertungen (z.B. Wick et al. 2005, Gomez-Reino et al. 2006, Hjärdem et al. 2007, Hyrich et al. 2008, Karlsson et al. 2008, Virkki et al. 2011),

- prospektiven Beobachtungsstudien (Bennett et al. 2005, Nikas et al. 2006, Bombardieri et al. 2007, van der Bijl et al. 2008, Navarro-Sarabia et al. 2009, Kleinert et al. 2011) und
- systematischen Meta-Analysen (vgl. Lloyd et al. 2010, Remy et al. 2011),

welche die Wirksamkeit von TNF- α -Inhibitoren im Allgemeinen und Adalimumab im Besonderen nach vorhergehender Therapie mit einem anderen TNF- α -Inhibitor bestätigen. Der Wechsel nach dem Versagen oder ungenügenden Ansprechen eines TNF- α -Inhibitors auf einen alternativen TNF- α -Inhibitor hat sich somit seit Jahren bewährt und gehört zur therapeutischen Praxis. Daher empfehlen die Leitlinien der European League Against Rheumatism (EULAR) den Einsatz eines weiteren TNF- α -Inhibitors auch nach Versagen einer vorhergehenden Therapie mit einem TNF- α -Inhibitor (Smolen et al. 2010).

Auch bei diesen Patienten handelt es sich wie bei der Monotherapie um eine besonders vulnerable Patientengruppe, deren Anzahl an therapeutischen Alternativen eingeschränkt ist. Diesen Patienten sollte eine solcherart etablierte und wirksame Therapiealternative nicht vorenthalten werden.

Änderungsantrag

Im Falle von TNF-Versagerpopulationen insbesondere bei dem seit langem zugelassenen Wirkstoff Adalimumab gibt es eine Vielzahl von Studien der Evidenzklasse 2, welche die Wirksamkeit und Sicherheit auch nach einer Vorbehandlung mit TNF- α -Inhibitoren nachweisen und somit eine grundsätzliche Übertragbarkeit der Ergebnisse erlauben.

Redaktionelle Hinweise oder geringfügige Änderungsvorschläge:

- Bitte überprüfen Sie erneut die Übereinstimmung zwischen Zusammenfassung und dem wirkstoffspezifischen Ergebnisteil, da hier unterschiedliche Bewertungen z.B. Belegstärken genannt werden (z.B. S. lxxxiv und S. 251)
- Bitte korrigieren Sie die Schreibweise des Firmennamens Abbott GmbH & Co. KG (z.B. S. 13ff.)

- Bei einigen Wirkstoffen, z.B. Etanercept, wurde für stetige Endpunkte die relative Veränderung dargestellt anstatt der üblichen Mittelwertdifferenz. Sofern dies gegeben der Datenlage möglich ist, schlagen wir eine vergleichbare Darstellung der Ergebnisse mit der Mittelwertdifferenz für alle Wirkstoffe vor.
- „Modified Sharp Score“ (Anhang I, S. 861):
Für die Studie DE019 wurde der van der Heijde Modified Sharp Score verwendet. Der Score ist im Studienbericht nicht namentlich genannt, aber entsprechend den Vorgaben der van der Heijde Modifikation beschrieben worden. Eine explizite Nennung als Modifizierung nach van der Heijde findet sich z.B. bei Jamal et al. (2009).

Literaturverzeichnis

- Abbott Laboratories Ltd. 2012: Fachinformation. Humira 40mg Injektionslösung im vorgefertigen Pen. Stand April 2012.
- Bejarano V, Quinn M, Conaghan PG, et al. 2008: Effect of the Early Use of the Anti-Tumor Necrosis Factor Adalimumab on the Prevention of Job Loss in Patients With Early Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 59(10): 1467-1474.
- Bennett AN, Peterson P, Zain A, et al. 2005: Adalimumab in Clinical Practice. Outcome in 70 Rheumatoid Arthritis Patients, Including Comparison of Patients With and Without Previous Anti-TNF Exposure. *Rheumatology* 44: 1026-1031.
- Blumenauer BBTB, Cranney A, Burls A, et al. 2003: Etanercept for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003 Issue 3.
- Blumenauer BBTB, Judd M, Wells GA, et al. 2002: Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Cochrane Database of Systematic Review* 2002 Issue 3.
- Bombardieri S, Ruiz AA, Fardellone P, et al. 2007 Effectiveness of Adalimumab for Rheumatoid Arthritis in Patients With a History of TNF-Antagonist Therapy in Clinical Practice. *Rheumatology* 46: 1191-1199.
- CADTH/Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2010: CADTH Therapeutic Review – Clinical and Economic Overview: Biological Response Modifier Agents for Adults with Rheumatoid Arthritis. July 2010. CADTH.
- DGRh/Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. 2010: Therapie mit Adalimumab. Stand Juli 2010.
http://dgrh.de/fileadmin/media/Praxis___Klinik/Therapie-Ueberwachung/Adalimumab/adalimumab_arzt_10_06_26.pdf, abgerufen am 09.07.2012.
- Du Pan SM, Dehler S, Ciurea A, et al. 2009: Comparison of Drug Retention Rates and Causes of Drug Discontinuation Between Anti-Tumour Necrosis Factor Agents in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 61(5): 560-568.
- Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al. 2011: American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Provisional Definition for Remission in Rheumatoid Arthritis for Clinical Trials. *Arthritis & Rheumatism* 63(3): 573-586.

- Galloway JB, Mercer LK, Moseley A, et al. 2012: Risk of Skin and Soft Tissue Infections (Including Shingles) in Patients Exposed to Anti-Tumour Necrosis Factor Therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis.* Apr 24 [Epub ahead of print].
- Greenberg JD, Reed G, Kremer JM, et al. 2010: Association of Methotrexate and Tumor Necrosis Factor Antagonists with Risk of Infectious Outcomes Including Opportunistic Infections in the CORRONA Registry. *Ann Rheum Dis* 69: 380-386.
- Gomez-Reino JJ, Carmona L, et al. 2006: Switching TNF Antagonists in Patients With Chronic Arthritis: An Observational Study of 488 Patients Over a Four Year Period. *Arthritis Research & Therapy* 8: R29.
- Halpern MT, Cifaldi MA, Kvien TK 2009: Impact of Adalimumab on Work Participation in Rheumatoid Arthritis: Comparison of an Open-Label Extension Study and a Registry-Based Control Group. *Ann Rheum Dis* 68: 930-937.
- HAS/Haute Autorité de Santé 2007: Recommendation professionnelles. Polyarthrite Rhumatoïde. Haute Autorité de Santé: Saint-Denis La Plaine.
- Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U, et al. 2010: Direct Comparison of Treatment Responses, Remission Rates, and Drug Adherence in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Adalimumab, Etanercept, or Infliximab. *Arthritis & Rheumatism* 62(1): 22-32.
- Hjardem E, Østergaard M, Pødenphant J, et al. 2007: Do Rheumatoid Arthritis Patients in Clinical Practice Benefit From Switching From Infliximab to a Second Tumor Necrosis Factor Alpha Inhibitor? *Ann Rheum Dis* 66: 1184-1189.
- Hyrich KL, Lunt M, Dixon WG, et al. 2008: Effects of Switching Between Anti-TNF Therapies on HAQ Response in Patients Who Do Not Respond to Their First Anti-TNF Drug. *Rheumatology* 47: 1000-1005.
- IQWiG/Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2011a: Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie – Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan. Auftrag A10-01. Version 1.0 vom 09.05.2011. IQWiG: Köln.
- IQWiG/Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2011b: Allgemeine Methoden Version 4.0 vom 23.09.2011. IQWiG: Köln.

- Jamal S, Patra K, Keystone EC 2009: Adalimumab Response in Patients With Early Versus Established Rheumatoid Arthritis: DE019 Randomized Controlled Trial Subanalysis. *Clin Rheumatol* 28: 413-419.
- Karlsson JA, Kristensen LE, Kapetanovic MC, et al. 2008: Treatment Response to a Second or Third TNF-Inhibitor in RA: Results From the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. *Rheumatology* 47: 507-513.
- Keystone EC, Kavanaugh A, Weinblatt ME, et al. 2011: Clinical Consequences of Delayed Addition of Adalimumab to Methotrexate Therapy Over 5 Years in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 38(5): 1-8.
- Keystone EC, van der Heijde D, Weinblatt ME, et al. 2012: Effective Disease Control Following up to 10 Years of Treatment with Adalimumab in Patients with Long-Standing Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate: Final 10-Year Results of the DE019 Trial. *Ann Rheum Dis* 71 (Suppl3): 513.
- Kievit W, Adang EM, Fransen J, et al. 2008: The Effectiveness and Medication Costs of Three Anti-Tumour Necrosis Factor α Agents in the Treatment of Rheumatoid Arthritis From Prospective Clinical Practice Data. *Ann Rheum Dis* 67: 1229-1234.
- Kleinert S, Tony HP, Krause A, et al. 2011: Impact of Patient and Disease Characteristics on Therapeutic Success During Adalimumab Treatment of Patients With Rheumatoid Arthritis: Data From a German Noninterventional Observational Study. *Rheumatol Int* Aug 6 (Epub Ahead of Print).
- Krüger K, Wollenhaupt J, Lorenz H-M, et al. 2011: Reduction in Sickness Absence in Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Adalimumab: Data From a German Noninterventional Study. *Rheumatol Int*. Online First, 30 December 2011.
- Kulp W, Corzillius M, Greiner W, et al. 2005: Wertigkeit von Tumornekrosefaktor-alpha-Antagonisten in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis. *Schriftenreihe Health Technology Assessment*, Bd. 19: DIMDI: Köln.
- Lloyd S, Bujkiewicz S, Wailoo AJ, et al. 2010: The Effectiveness of Anti-TNF- α Therapies When Used Sequentially in Rheumatoid Arthritis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Rheumatology* 49: 2313-2321.
- Lopez-Olivo MA, Amezaga M, McGahan L, et al. 2008: Rituximab for Rheumatoid Arthritis. *Cochrane Database of Systematic Review* 2008 Issue 4.

- Maxwell L, Singh JA 2009: Abatacept for Rheumatoid Arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009 Issue 4.
- Mertens M, Singh JA 2009: Anakinra for Rheumatoid Arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009 Issue 1.
- Mittendorf T, Dietz B, Sterz R, et al. 2008: Personal and Economic Burden of Late-Stage Rheumatoid Arthritis Among Patients Treated With Adalimumab: An Evaluation From a Patient's Perspective. *Rheumatology* 47: 188-193.
- Miyasaka N and the CHANGE Study Investigators 2008: Clinical Investigation in Highly Disease-Affected Rheumatoid Arthritis Patients in Japan with Adalimumab Applying Standard and General Evaluation: the CHANGE Study. *Mod Rheumatol* 18: 252-262.
- Navarro-Sarabia F, Ruiz-Montesinos D, Hernandez B, et al. 2009: DAS-28-Based EULAR Response and HAQ Improvement in Rheumatoid Arthritis Patients Switching Between TNF Antagonists. *BMC Musculoskeletal Disorders* 10: 91
- Navarro-Sarabia F, Ariza-Ariza R, Hernandez-Cruz B, et al. 2005: Adalimumab for Treating Rheumatoid Arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 Issue 3.
- NICE/National Institute for Health and Clinical Excellence 2007: Adalimumab, Etanercept and Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. NICE Technology Appraisal Guidance 130. NICE: London.
- Nikas SN, Voulgari PV, Alamanos Y, et al. 2006: Efficacy and Safety of Switching from Infliximab to Adalimumab: A Comparative Controlled Study. *Ann Rheum Dis* 65: 257-260.
- Remy A, Avouac J, Gossec L, Combe B 2011: Clinical Relevance of Switching to a Second Tumour Necrosis Factor Alpha Inhibitor After Discontinuation of a First Tumour Necrosis Factor-Alpha Inhibitor in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Literature Review and Meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol* 29(1); 96-103.
- Schneider M, Lelgemann M, Abholz H-H, et al. 2011: Kapitel 5 Medikamentöse Therapie. In: Schneider M, Lelgemann M, Abholz H-H, et al. 2011: Interdisziplinäre Leitlinie - Management der frühen rheumatoiden Arthritis. Springer: Berlin, Heidelberg, New York: S. 22-46.
http://dgrh.de/fileadmin/media/Praxis___Klinik/Leitlinien/2011/5_medikamentoes_therapie.pdf, abgerufen am 09.08.2012.

- Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. 2011: Adverse Effects of Biologics: A Network Meta-Analysis and Cochrane Overview (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2011 Issue 2.
- Singh JA, Noorbaloochi S, Singh G 2010: Golimumab for Rheumatoid Arthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010 Issue 1.
- Singh JA, Christensen R, Wells GA, et al. 2009: Biologics for Rheumatoid Arthritis: An Overview of Cochrane Reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009 Issue 4.
- Smolen JS, Landewé 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 (6): 964-975.
- Strangfeld A, Eveslage M, Schneider M, et al. 2011: 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* 70: 1914-1920.
- Van de Putte LBA, Atkins C, Malaise M, et al. 2004: Efficacy and Safety of Adalimumab as Monotherapy in Patients with Rheumatoid Arthritis for Whom Previous Disease Modifying Antirheumatic Drug Treatment Has Failed. *Ann Rheum Dis* 63: 508-516.
- Van der Bijl AE, Breedveld FC, Antoni, CE, et al. 2008: An Open Label Pilot Study of Effectiveness of Adalimumab in Patients with Rheumatoid Arthritis and Previous Infliximab Treatment: Relationship to Reasons for Failure and Anti-Infliximab Antibody Status. *Clin Rheumatol* 27: 1021-1028.
- Van Vollenhoven RF, Cifaldi MA, Ray S, et al. 2010: Improvement in Work Place and Household Productivity for Patients With Early Rheumatoid Arthritis Treated With Adalimumab Plus Methotrexate: Work Outcomes and Their Correlations With Clinical and Radiographic Measures From a Randomized Controlled Rrial Companion Study. *Arthritis Care & Research* 62 (2): 226-234.
- Virkki LM, Valleala H, Takakubo Y, et al. 2011: Outcomes of Switching Anti-TNF in Rheumatoid Arthritis – a Study Based on Observational Data from the Finnish Register of Biological Treatment (ROB-FIN). *Clin Rheumatol* 30(11): 1447-1454.

- Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. 2006: Long Term Efficacy and Safety of Adalimumab Plus Methotrexate in Patients with Rheumatoid Arthritis: ARMADA 4 Year Extended Trial. *Ann Rheum Dis* 65: 753-759.
- Wick MC, Ernestam S, Lindblad S, et al. 2005: Adalimumab (Humira®) Restores Clinical Response in Patients with Secondary Loss of Efficacy From Infliximab (Remicade®) or Etanercept (Enbrel®): Results from the STURE Registry at Karolinska University Hospital. *Scand J Rheumatol* 34: 353-358.
- Wollenhaupt J, Alten R, Backhaus M, et al. 2009: Aktualisiertes Therapieschema der Rheumatoiden Arthritis. Ergebnisse eines Konsensprozesses deutscher Rheumatologen 2009. *Akt Rheumatol* 34: 234-239.
- Zhang W, Bansback N, Guh D, et al. 2008: Short-Term Influence of Adalimumab on Work Productivity Outcomes in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 35: 1729-1736.
- Zink A, Askling J, Dixon WG, et al. 2009: European Biologicals Registers: Methodology, Selected Results and Perspectives. *Ann Rheum Dis* 68: 1240-1246.

A 1.2 Berufsverband Deutscher Rheumatologen e. V.

Autoren:

Edelmann, Edmund

Kekow, Jörn

Vorstand BDRh e. V. | Lindenstr. 2 | 83043 Bad Aibling

1. Vorsitzender:

Dr. med. Edmund Edelmann
Lindenstr. 2
83043 Bad Aibling

Sekretariat:

Brigitte Merk

Tel.: 080619058-
(Sekretariat: Mo - Do vorm.)
Fax: 080613
e-mail: sekretariat@bdrh.de

24.07.2012/me

Stellungnahme des Berufsverbandes Deutscher Rheumatologen (BDRh) zum Vorbericht A10-01 des IQWiG „Biologika – Zweitlinientherapie bei rheumatoider Arthritis“

Ad 1. Das IQWiG nimmt eine Nutzenbewertung einer ganzen, vor 10 Jahren noch neuartigen, Generation von Medikamenten vor. Insgesamt handelt es sich um eine Bewertung von 9 Substanzen, allgemein Biologika genannt. Analysiert wurde der Zusatznutzen der Medikamentengabe bei Zweitlinientherapie, hier nach Vorbehandlung mit Methotrexat.

Der BDRh will in seiner Stellungnahme nicht auf die einzelnen Biologika-Bewertungen eingehen. Dazu liegen inzwischen Stellungnahmen der Herstellerfirmen selber vor.

Der BDRh sieht in dem Vorbericht des IQWiG keine wirklichkeitsnahe Abbildung des Biologika-Einsatzes in der Rheumatologie. Tabelle 12 des Vorberichtes legt sogar eine Wertung bzw. einen Vergleich der Substanzen untereinander aufgrund von patientenseitiger Outcome-Parameter ausgewählter Studien nahe. Nachfolgend werden einige Punkte aufgeführt, die den abweichenden Standpunkt des BDRh hierzu verdeutlichen sollen.

Die Auswertung der Studienlage zu Anakinra (Kineret) hätte man sich ganz sparen können und dient im Kontext eher der Kritik der IQWiG-Herangehensweise. Der Interleukin 1 Rezeptorantagonist Anakinra fristet seit Jahren ein Nischendasein, da andere Biologika wirksamer und nebenwirkungsärmer sind. Die Umsatzzahlen der beiden marktführenden TNF-Blocker (Adalimumab und Etanercept) liegen jeweils 100 mal höher als die von Anakinra (2011 Daten aus IMS DKM). Hier haben die Kunden, sowohl die Patienten als auch die verschreibenden Ärzte, schon lange über ein Produkt entschieden. Dabei handelt es sich nicht um ein deutsches Phänomen sondern um eine weltweit zu beobachtende Entwicklung. Der Entwickler und Hersteller Amgen hat das Produkt inzwischen an die Firma Swedish Orphan Biovitrum AB verkauft, die sich auf Präparate für seltene Erkrankungen spezialisiert hat. Diese Marktentwicklung passt nicht zu Auswertung des IQWiG, bei der sich Kineret unwesentlich von den Mitbewerbern abhebt.

Ad 2. Die vom IQWiG nicht in die Bewertung einbezogenen radiologischen Daten sind gerade für den Einsatz und die Auswahl eines Basistherapeutikums von größter Bedeutung. Ein struktureller

1. Vorsitzender: Dr. E. Edelmann, Internist-Rheumatologie, Bad Aibling | **Stv. Vorsitzender:** Prof. Dr. J. Kekow, Internist-Rheumatologie, Vogelsang-Magdeburg | **Schriftführer:** Dr. U. v. Hinüber, Internist-Rheumatologie, Hildesheim | **Kassenwart:** Dr. L. Kalthoff, Internist-Rheumatologie, Herne | **Vorstandsmitglieder:** Prof. Dr. A. Krause, Internist-Rheumatologie, Berlin – Dr. G. Reutter-Simon, Pädiatrie-Rheumatologie, Nürnberg – Dr. W. Müller-Brodmann, Innere Medizin Rheumatologie, Marburg

Bankverbindung:

Berufsverband Dt. Rheumatologen e. V. – Ärzte- u. Apothekerbank, Marburg | BLZ 53390635 | Kto. 0005049105

Schaden (als Gelenkspaltverschmälerung und / oder Osteolyse im Röntgenbild dargestellt) führt zu einer irreversiblen Beeinträchtigung des Patienten einschließlich von Hand- und Fußdeformitäten und zunehmender Invalidisierung (Clarke et al. 2001). Schmerzen und Gelenkschwellungen sind kurzfristig beeinflussbar und können auch über andere Medikamentengruppen (Analgetika, Steroide) angegangen werden. Das Röntgenbild hat sich als fester Indikator des Therapieerfolges bzw. des Krankheitsverlaufes in der rheumatologischen Praxis etabliert. Diese Sichtweise findet sich auch in den Endpunkten neuer Biologika-Studien wieder. Auch wurde die Hemmung der radiologischen Progression in die Zulassungstexte der Biologika bei positiven Studiendaten aufgenommen. Durch die Analyse von radiologischen Verläufen konnte auch die Überlegenheit der Biologika-Therapie gegenüber einer nebenwirkungsreichen, konservativen 3-fach-Basistherapie gezeigt werden (van Vollenhoven et al. 2012).

Ad 3. Als weiteres Bewertungskriterium hätte sich der BDRh die Berücksichtigung von Registerdaten gewünscht. In einer bislang beispiellosen Aktion hat die Arbeitsgruppe um Frau Prof. Dr. A. Zink das RABBIT-Register aufgebaut. Seit Mai 2001 sind mehr als 10.000 Behandlungsverläufe unter Biologika einschließlich einer Kontrollgruppe dokumentiert. Zahlreiche Auswertungen belegen die Wirksamkeit bzw. den Nutzen der Biologika unter Alltagsbedingungen (Curtis et al. 2010, Listing et al. 2005 und 2006). Der alltägliche Patient mit einer rheumatoiden Arthritis zeigt Komorbiditäten, die einen Studieneinschluss nie erlaubt hätten (Zink et al. 2006). Gerade die Registerdaten konnten die Sicherheitsprofile der Biologika erweitern und ihren differenzierten Einsatz in schwierigen Therapiesituationen erleichtern (begleitende Tumorerkrankungen, vorbestehende Infektion, anstehende Operationen, Kinderwunsch). Neueste Auswertungen des RABBIT-Registers zeigen darüber hinaus eine Senkung des Mortalitätsrisikos unter Biologika-Einsatz und damit einen weiteren wichtigen Zusatznutzen gegenüber einer konventionellen Basistherapie (Listing 2012).

Nach der Markteinführung vor mehr als 10 Jahren haben die Biologika einen festen Platz in der Rheumatherapie. Als entscheidender Vorteil hat sich dabei das bessere Nutzen / Risikoverhältnis im Vergleich zu hochdosierten klassischen Basistherapeutika und - Kombinationen gezeigt. Früher und auch heute werden Biologika dort eingesetzt, wo klassische Basistherapeutika nicht vertragen werden. Dabei spielt auch die Möglichkeit einer Biologika-Monotherapie eine große Rolle. Die außerordentlich gute Verträglichkeit der Biologika zeigt sich auch in der Zulassung einzelner Substanzen in der pädiatrischen Rheumatologie, einer wichtigen Besonderheit, die vom IQWiG nicht berücksichtigt wird.

Ad 4. Die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) hat kurz nach der Zulassung der Biologika konkrete Therapiehinweise für ihren Einsatz in der Rheumatologie erstellt und fortlaufend aktualisiert. Insofern liegt bereits eine von den Rheumatologen weit konsentrierte Nutzenbewertung vor (<http://dgrh.de/2696.html>, Schneider et al. 2011). Die IQWiG-seitige Auswahl von Studien zur Nutzenbewertung ist teilweise einseitig und berücksichtigt nicht das Alter der Studien, die sich hinsichtlich der Studiendauer und der Endpunkte natürlich dem Stand der Wissenschaft angepasst haben. Damit verbietet sich dann auch eine Auswertung nach *Belegen* und *Hinweisen*, die über die Anzahl der vorliegenden Studien definiert sind (IQWiG Methodenpapier 4.0 vom 23.09.2011, S. 38).

1. Vorsitzender: Dr. E. Edelmann, Internist-Rheumatologie, Bad Aibling | **Stv. Vorsitzender:** Prof. Dr. J. Kekow, Internist-Rheumatologie, Vogelsang-Magdeburg | **Schriftführer:** Dr. U. v. Hinüber, Internist-Rheumatologie, Hildesheim | **Kassenwart:** Dr. L. Kalthoff, Internist-Rheumatologie, Herne | **Vorstandsmitglieder:** Prof. Dr. A. Krause, Internist-Rheumatologie, Berlin – Dr. G. Reutter-Simon, Pädiatrie-Rheumatologie, Nürnberg – Dr. W. Müller-Brodmann, Innere Medizin Rheumatologie, Marburg

Bankverbindung:

Berufsverband Dt. Rheumatologen e. V. – Ärzte- u. Apothekerbank, Marburg | BLZ 53390635 | Kto. 0005049105

Zusammenfassend sieht der BDRh den Vorbericht inhaltlich und methodisch nicht geeignet, eine Nutzenbewertung vorzubereiten.



Prof. Dr. Jörn Kekow
Stellvertretender Vorsitzender

Dr. Edmund Edelmann
1. Vorsitzender

Literatur:

1. Clarke AE, St-Pierre Y, Joseph L et al. Radiographic damage in rheumatoid arthritis correlates with functional disability but not direct medical costs. *J Rheumatol* 2001;28:2416-2424.
2. Curtis JR, Jain A, Askling J et al. A comparison of patient characteristics and outcomes in selected European and U.S. rheumatoid arthritis registries. *Semin Arthritis Rheum* 2010;40:2-14.
3. Listing J, Strangfeld A, Kary S et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum* 2005;52:3403-3412.
4. Listing J, Strangfeld A, Rau R et al. Clinical and functional remission: even though biologics are superior to conventional DMARDs overall success rates remain low--results from RABBIT, the German biologics register. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R66.
5. Listing J, Pattloch D, Kekow J et al. Successful control of disease activity and treatment with biologics increase the life expectancy in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 2012;71:69.
6. Schneider M, Lelgemann M, Abholz HH et al. *Management der frühen rheumatoiden Arthritis*. Berlin: Springer, 2011.
7. van Vollenhoven RF, Geborek P, Forslind K et al. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial. *Lancet* 2012;379:1712-1720.
8. Zink A, Strangfeld A, Schneider 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;54:3399-3407.

1. Vorsitzender: Dr. E. Edelmann, Internist-Rheumatologie, Bad Aibling | **Stv. Vorsitzender:** Prof. Dr. J. Kekow, Internist-Reumatologie, Vogelsang-Magdeburg | **Schriftführer:** Dr. U. v. Hinüber, Internist-Rheumatologie, Hildesheim | Kassenwart: Dr. L. Kalthoff, Internist-Rheumatologie, Herne | **Vorstandsmitglieder:** Prof. Dr. A. Krause, Internist-Rheumatologie, Berlin – Dr. G. Reutter-Simon, Pädiatrie-Rheumatologie, Nürnberg – Dr. W. Müller-Brodmann, Innere Medizin Rheumatologie, Marburg

Bankverbindung:

Berufsverband Dt. Rheumatologen e. V. – Ärzte- u. Apothekerbank, Marburg | BLZ 53390635 | Kto. 0005049105

A 1.3 Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Autoren:

May, Michael

Neugebauer, Dierk

Plesnila-Frank, Carlotta



Bristol-Myers Squibb

Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, D 80632 München

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im
Gesundheitswesen
– IQWiG Stellungnahme zum Vorbericht A10-01 –
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Im Mediapark 8
50670 Köln

Ihr Ansprechpartner:
Carlotta Plesnila-Frank
Tel: 089 -12142 - [REDACTED]
Fax: 089 -12142 - [REDACTED]
E-Mail: Carlotta.Plesnila-Frank@bms.com

Vorab per email: berichte@iqwig.de

München, den 23.07.2012

Auftragsnummer:	A10-01
Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie der rheumatoiden Arthritis	

**Stellungnahme zum Vorbericht A10-01 „Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel
in der Zweitlinientherapie bei der rheumatoiden Arthritis“ (Version 1.0, Stand
19.06.2012, veröffentlicht am 27.06.2012)**

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

die Firma Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA ist mit ihrem Produkt Abatacept an dem Verfahren A10-01 beteiligt und bedankt sich für die Möglichkeit der Kommentierung. Nach Prüfung Ihres Vorberichts A10-01 dürfen wir wie folgt Stellung nehmen. Wir gliedern wie im Formblatt A-10-1 von Ihnen gewünscht unsere Stellungnahme in die Punkte:

1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien,
2. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien,
3. Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen, einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität,
4. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung.

Vorab möchten wir feststellen, dass basierend auf dem überarbeiteten Berichtsplan 1.0 insgesamt aus unserer Sicht ein weitgehend überzeugender Vorbericht entstanden ist. Das betrifft insbesondere die Klarheit in der Darstellung, auch zur komplexen Begrifflichkeit „Zweitlinientherapie“. In einzelnen Punkten, insbesondere hinsichtlich Methodik und Darstellungsweise sehen wir jedoch noch Optimierungsmöglichkeiten des Vorberichts.

Bristol-Myers Squibb
GmbH & Co. KGaA
Arnulfstr. 29
D-80636 München
Briefanschr.:
D-80632 München

Telefon (089) 121 42-0
Telefax (089) 121 42-392
<http://www.bms.de>
Registerger. München HRB 154472

Deutsche Bank AG München
Konto [REDACTED] BLZ [REDACTED]
Postbank München
Konto [REDACTED] BLZ [REDACTED]
Vorsitzender des Aufsichtsrates:
François Duplaix

Persönlich haftender Gesellschafter:
Bristol-Myers Squibb Verwaltungs GmbH
mit Sitz in München
Registerger. München HRB 149502
Geschäftsführung: Han Steutel

1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien

1.1 Eingeschlossene und nicht eingeschlossene Studien

Bei den ausgeschlossenen Studien (siehe IQWiG Vorbericht, 2012, Anhang F auf S. 822) erscheint uns die Studie 101-029 („ATTAIN“) kurz erwähnenswert. Der Studienausschluss erfolgte aufgrund der Tatsache, dass im Abatacept Studienarm nur 76% in der zulassungskonformen Kombination mit Methotrexat eingesetzt wurden, während die restlichen Patienten eine andere Basistherapie erhielten. Damit folgt das IQWiG seiner gültigen Methodik (IQWiG, 2011, S. 115), schließt aber dennoch eine Studie aus, auf der wesentlich die Zulassung der European Medicines Agency (EMA) für Abatacept beruht. Hier liegt unseres Erachtens ein systematisches methodisches Problem vor: die zur Zulassung führenden Studien sind in der Regel an einer breiteren Population erfolgt, als sie letztlich zur Zulassung führt. Entsprechende Subgruppenanalysen aber sind post-hoc, wenn sie denn überhaupt vorliegen. Im konkreten Fall des Verfahrens A10-01 erscheint uns -aufgrund der insgesamt breiten eingeschlossenen Studienbasis für Abatacept- diese Problematik nicht ergebnisrelevant. Der Themenbereich sollte jedoch für die Diskussion zur Weiterentwicklung der Methodik berücksichtigt werden.

Anmerkung: auf S. 822 (IQWiG Vorbericht, 2012) findet sich ein Tippfehler, die zitierte Studie muss „IM-101-029“ statt „IM-101-129“ heißen.

1.2. Langzeitdaten

Es wird von Seiten des IQWiG angemerkt, dass nur wenige randomisierte Langzeitstudien vorliegen (IQWiG, Vorbericht, 2012, S. 541). Dies ist bei den in die Bewertung eingeschlossenen Studien zwar prinzipiell korrekt, wir möchten jedoch darauf hinweisen, dass vor allem aus Gründen der Patientensicherheit häufig Langzeitbeobachtungen fortgeführt werden (Schiff, 2011). So liegen für Abatacept mittlerweile beispielsweise die 7-Jahresdaten der Studie IM101-100 (Westhovens et al., 2009) bzw. die 5-Jahresdaten der Studie IM101-102 (Kremer et al., 2009) in der einarmigen Extensionsphase auf internationalen Kongressen und in *peer-review* Artikeln (z.B. Schiff und Bessette, 2010) publiziert vor.

1.3. Unpublizierte Studie

Bei einer der 5 für Abatacept eingeschlossenen Studien (IM-101-071) identifizierte die systematische Suchstrategie des IQWiG in den einschlägigen Datenbanken keine Veröffentlichung der Daten in *peer-review* Journalen. Angesichts des formalen Studienabschlusses 11/2007 (Informationsstand: clinicaltrials.gov, 23.07.2012) ist die relativ lange Zeit bis zu einer *peer-review* Veröffentlichung auch aus unserer Sicht bedauerlich. Bei der Studie handelt es sich um eine lokale japanische Studie, die Ergebnisse sind aber seit 2008 auf der globalen BMS-Studienergebnis-Website öffentlich für jedermann zugänglich (<http://ctr.bms.com/pdf/IM101071.pdf>, Link verifiziert am 23.07.2012). Schon deshalb halten wir den Terminus einer „Nicht-Veröffentlichung“ für hier nicht ganz zutreffend.

Zwischenzeitlich ist die Studie nun auch in einem Medline-gelisteten *peer-review* Journal erschienen (Takeuchi et al, 2012). Wir bitten um Verständnis, dass gerade in der komplexen Abstimmung von Multicenter-Studien und deren Publikation in *peer-review* Zeitschriften es gelegentlich zu Verzögerungen kommen kann. Die betreffende Studie erfüllt erfreulicher Weise nun aber auch die formalen Kriterien an eine gelistete Fach-Veröffentlichung.

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

2.1. Head-to-Head Vergleiche

Das IQWiG weist zu Recht darauf hin (IQWiG, Vorbericht, 2012, S. 539ff), dass nur sehr wenige direkte Vergleichsstudien im untersuchten Bereich der Zweitlinientherapie der rheumatoiden Arthritis bestehen. Wir möchten feststellen, dass unsere neueren, aktuell laufenden Studien deshalb zunehmend direkte Vergleichsstudien beinhalten, so vergleicht beispielsweise die „AMPLE“-Studie Abatacept direkt mit Adalimumab. Die ersten Ein-Jahresergebnisse wurden kürzlich beim EULAR-Kongress vorgestellt (Schiff et al., 2012). Aufgrund des Zulassungsstatus von Abatacept erfüllt die genannte Studie nicht die Einschlusskriterien für den systematischen Review A10-01 des IQWiG. Durch diese und ähnliche Studien wird sich jedoch zukünftig die Datenlage hinsichtlich direkter Vergleichsdaten verbessern.

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

Alle entsprechend der IQWiG Methodik (IQWiG, 2011) geeigneten Unterlagen wurden bereits im Rahmen der regulären Datenlieferung an das IQWiG übermittelt.

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

4.1 Patientenrelevante Endpunkte

Wir begrüßen ausdrücklich, dass der „DAS“ (neben ACR) als primärer patientenrelevanter Endpunkt Eingang in die Analyse des IQWiG gefunden hat. Der DAS ist in Europa das gängige Mass für Krankheitsaktivität in Studien und gut validiert wie auch praxisrelevant (Smolen et al., 2010). Wir halten die Remission für einen besonders relevanten Endpunkt. Falls man die radiographische Progression (siehe S. 546 und Anhang I, IQWiG 2012) als patientenrelevanten Endpunkt hinzufügen möchte, so müssen die jeweiligen Eigenschaften der unterschiedlichen Scores berücksichtigt werden. Weiterhin lässt sich der Therapieeffekt von Biologika auf Gelenke auch insbesondere mittels Ultraschallverfahren bereits sehr früh im Therapieverlauf zeigen (D'Agostino et al., 2012).

4.2. Darstellungsweise von Nutzen und Schaden

In der Analyse und Nomenklatur zu Nutzen und Schaden folgt das IQWiG seiner gültigen Methodik 4.0 (IQWiG, 2011). Um eine übersichtliche Darstellung der Ergebnisse zu erreichen, werden in der Kurzfassung des Vorberichts A10-01, Seite 1xxix ff. in Tabelle 12 die Ergebnisse zur Bewertung von Nutzen und Schaden dargestellt. Wir halten diese Form der Darstellung für eine prinzipiell valide und übersichtliche Umsetzung der IQWiG Methodik. Zwei Aspekte sollten jedoch überlegt werden:

- 1.) Da dieselbe Symbolik in der Bewertung von Nutzen und Schaden gegenteilige Bedeutung hat, sollte graphisch die Schadensbewertung von der Nutzenbewertung abgesetzt werden. Das könnte z.B. durch eine entsprechende Linienwahl, Spalten-Abstand, o.ä. erfolgen.
- 2.) Die Sicherheit der jeweiligen Aussage ist in der Symbolik beinhaltet. Dennoch beruht diese auf unterschiedlichen Studien- und Patientenzahlen, was insbesondere vor dem Hintergrund der Heterogenitätsbeurteilung (siehe Punkt 4.3.) relevant ist. Ein Hinzufügen der Studienzahl und ggf. Patientenzahl, wie bereits in Tabelle 1 aufgeführt, zu Tabelle 12 könnte hier vermutlich zu einem höheren Informationsgehalt beitragen ohne zu einer Überfrachtung mit Zahlen zu führen.

4.3 Heterogenität und Effektmodifikatoren

Ein prinzipielles statistisches Problem bei der Bewertung der Heterogenität von Studien anhand des p-Wertes des Heterogenitätstests sind dessen Testcharakteristika bei einer geringen Studienanzahl. Das IQWiG selbst hat die wichtigsten Punkte und Hintergründe hierzu exemplarisch bei der Veranstaltung „IQWiG im Dialog“ zusammengefasst (Skipka G, 2011). Da im aktuellen Verfahren A10-01 bei vielen Prüfinerventionen 1 bis 2 Studien, bei einigen -wie auch bei Abatacept- aber 4 bis 5 Studien in die Bewertung eingeschlossen wurden, hat der Heterogenitätstest unterschiedliche Testcharakteristika. Alleine durch die Anzahl der verfügbaren Studien kann deshalb die Frage der Heterogenität des Ergebnisses unterschiedlich bewertet werden. Das IQWiG folgt zur Minimierung dieses Effekts für die Metaanalysen dem derzeitigen Schema des Methodenpapiers 4.0 (IQWiG, 2011, S. 138 ff), insbesondere auch der Durchführung von Sensitivitätsanalysen. Dennoch halten wir es für relevant, diesen Effekt so transparent wie möglich darzustellen, z.B. bei Darstellung der Studienbasis und durch entsprechende Diskussion. Dies ist im Bewertungsteil für Abatacept erfolgt, kann an anderen Stellen wie der Kurzzusammenfassung aber auch hilfreich sein (siehe Punkt 4.2.).

Seite 4 von 6

Stellungnahme zum Vorbericht A 10-01 „Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie bei der rheumatoiden Arthritis“ (Version 1.0, Stand 19.06.2012, veröffentlicht am 27.06.2012)

Die Heterogenität der Patienten mit rheumatoider Arthritis wurde bereits in der Anhörung zum Berichtsplan diskutiert. Der sicher relevanteste Effektmodifikator, die Art der Vorbehandlung, wurde vom IQWiG umgesetzt, was wir sehr begrüßen. Einige weitere wie Krankheitsdauer oder die Krankheitsaktivität zum Zeitpunkt der Erhebung der Baseline Daten wurden nicht berücksichtigt. Die Ergebnisse des IQWiG Vorberichts zeigen die hohe Komplexität und Heterogenität der Erkrankung wie auch der Therapieoptionen. Aus Gründen der angemessenen Versorgung und individuellen Wirkung am Patienten halten wir deshalb die Verfügbarkeit verschiedener Therapiemöglichkeiten und Wirkprinzipien in der Regelversorgung für relevant. Die Ergebnisse des Vorberichts unterstützen nach unserer Einschätzung diese große Heterogenität und Individualität.

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

Mit freundlichen Grüßen
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA



i.V. Dierk Neugebauer
Director Market Access

i.V. Dr. Michael May
Medical Director Immunoscience&Virology



i.V. Carlotta Plesnila-Frank
Disease Area Access Lead Neuro- and Immunoscience

Literatur

D'Agostino M, Wakefield R, Berner Hammer H, et al., Early Response to Abatacept plus MTX in MTX-IR RA patients using power doppler ultrasonography: an open label study. Abstract Nummer 12-3866 beim EULAR Kongress 2012, online verfügbar unter www.eular.org (Link verifiziert 23.07.2012).

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit in der Medizin (IQWiG), Allgemeine Methoden, Version 4.0 vom 23.09.2011, online verfügbar unter www.iqwig.de (Link verifiziert 23.07.2012).

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit in der Medizin (IQWiG), Vorbericht "Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie bei der rheumatoiden Arthritis", Version 1.0 vom 19.06.2012, online verfügbar unter www.iqwig.de (Link verifiziert 23.07.2012).

Kremer JM, Russel A, Emery P et al., Abatacept demonstrates consistent safety and sustained improvements in efficacy through 5 years of treatment in biologic-naïve patients with RA, Abstract FRI0263, Ann Rheum Dis 2009; 68:444.

Schiff M, Abatacept treatment for rheumatoid arthritis, Rheumatology 2011; 50:437-449.

Schiff M und Bessette L, Evaluation of abatacept in biologic-naïve patients with active rheumatoid arthritis, Clin Rheum 2010; 29:583-591.

Schiff M, Fleischmann R, Weinblatt M, Abatacept sc versus Adalimumab on background methotrexate in RA: one year results from the AMPLE study, Ann Rheum Dis 2012;71(Suppl3):60, online verfügbar unter www.eular.org (Link verifiziert 23.07.2012).

Skipka G, Biometrische Verfahrensweise mit Heterogenität im IQWiG – aktueller Stand und Ausblick. Vortrag „IQWiG im Dialog“ am 17.06.2011 in Köln, online verfügbar unter www.iqwig.de (Link verifiziert 23.07.2012).

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

Takeuchi T, Matubara T, Nitobe T et al. Phase II dose-response study of abatacept in Japanese patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate. Mod Rheumatol. Epub 2012 Jun 9. DOI: 10.1007/s10165-012-0668-z

Westhovens R, Kremer J, Emery et al. Consistent Safety and Sustained Improvement in Disease Activity and Treatment Response over 7 years of Abatacept treatment in Biologic-naïve Patients with RA, Abstract SAT 0108, Ann Rheum Dis 2009; 68:577.

A 1.4 Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie

Autoren:

Krüger, Klaus

Schneider, Matthias

Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zum Vorbericht A 10-01 "Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie der rheumatoiden Arthritis, Version 1.0"

Die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) dankt dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für die sorgfältige und umfassende Nutzenbewertung der biotechnologisch hergestellten Arzneimittel in der Zweitlinientherapie bei der rheumatoiden Arthritis, wie sie im Vorbericht deutlich wird. Gerade die Biologika sind ein entscheidender Faktor für die enormen Fortschritte, die die medikamentöse Therapie schwerer entzündlich-rheumatischer Erkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis (RA) in den letzten 10 - 20 Jahren prägen. Es ist daher - vor allem im Sinne der betroffenen Patienten - erfreulich, dass aus dem Bericht eine eindeutig positive Bewertung und Bestätigung des Nutzens dieser Gruppe von Medikamenten hervorgeht. Gleichwohl ergeben sich im Detail aus Sicht der Fachgesellschaft eine Reihe von Diskussions- und Kritikpunkten, die im Folgenden dargestellt werden.

Ad 1 (Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien sowie Anmerkungen zur Studienauswahl).

Die DGRh empfiehlt dringend eine Erweiterung der Datengrundlage für die in Tabelle 12 vorgenommene Bewertung durch Einschluss von mehr als bisher 25 Studien - dies betrifft vor allem die am frühesten zugelassenen Substanzen Infliximab und Etanercept.

Begründung:

Nur 25 Studien (siehe Tab.1, xlviii) sind für die Bewertung der neun untersuchten Biologika herangezogen worden, was bei der enormen Menge durchgeführter Biologika-Studien erstaunt. Bei der Suche nach Gründen hierfür werden einige Probleme erkennbar:

a) Ausgerechnet für die am längsten zugelassenen Substanzen Etanercept und Infliximab wurden nur zwei bzw. eine placebo-kontrollierte Studie berücksichtigt, obwohl die Studienlage für diese beiden Substanzen besonders komfortabel ist. Ein Grund hierfür ist historisch zu sehen. Die Forderungen an kontrollierte Studien seitens der Zulassungsbehörden, aber auch die wissenschaftlichen Fragestellungen und festgelegten Studien-Endpunkte waren um 1995, als die Studien für diese beiden Substanzen geplant wurden, unterschiedlich zur Situation zehn Jahre später zum Zeitpunkt der Planung von Studien für Abatacept und Tocilizumab (für diese beiden Substanzen greift die Bewertung dann auch auf je fünf Studien zurück). Darüber hinaus sind die in Studien eingeschlossenen RA-Patienten-Populationen von 1995 und 2005 nicht exakt vergleichbar, was z.B. aus der unterschiedlichen radiologischen Progression in den Kontrollgruppen zu ersehen ist - ein Beispiel: Progression im Jahr 1 in der Kontrollgruppe der ATTRACT-Studie (1) bei 7.0 im Total Sharp Score (TSS), in der LITHE-Studie 1.13 im Genant-TSS (2). Trotz des ähnlichen Designs können Biologika-Studien somit wegen unterschiedlicher Merkmale der eingeschlossenen Patientenpopulation in der frühen Phase der Erprobung dieser Substanzgruppe versus der Phase rund zehn Jahre später nur bedingt miteinander verglichen werden.

b) Die strikte Beschränkung auf streng labelgerecht durchgeführte Studien führte zum Ausschluss wichtiger Studien schon wegen minimaler und für die Studienergebnisse bedeutungsloser Abweichungen, in anderen Fällen zur Bewertung ausschließlich von Teil-Populationen (siehe auch Tab. 366). Besonders augenscheinlich wird dies bei Infliximab, einer langerprobten, in vielen Studien untersuchten Substanz, für die nur eine placebo-kontrollierte Studie (und hier nur eine von vier Patientengruppen) zur Bewertung herangezogen wurde. Für die Bewertung von Infliximab wurde beispielsweise die sogenannte START-Studie (3) ausgeschlossen, weil sie entsprechend der Infusionsfrequenz mit Verabreichung in Woche 0, 2, 6, 14, 22 nach Woche 22 beendet wurde und damit die formell durch das IQWiG festgelegte Mindeststudiendauer von 24 Wochen knapp verfehlte. Ein Patienten-freundliches Studien-Design (Vermeidung eines zusätzlichen Vorstellungstermins innerhalb zwei Wochen) hatte hier die Elimination zur Folge, obwohl die Studienergebnisse durch diese Differenz mit Sicherheit nicht beeinflusst wurden. Eine ähnlich geringfügige Abweichung - in diesen Fällen in der Infusionsfrequenz - bewirkte den Ausschluss der Studien IM 101043 und C0168T14.

Bei der Bewertung der Label-gerechten Anwendung wurden historische Entwicklungen ignoriert. Das heute gültige Label war bei einer Reihe von Studien zum Zeitpunkt der Studiendurchführung noch nicht existent. Erneut betrifft dies vor allem die am längsten angewendeten Substanzen Infliximab und Etanercept, bei denen die Durchführung vieler Studien vor später etablierten Label-Anpassungen erfolgte. So wurde das Label, das zum Ausschluss der 2004 von Taylor publizierten und ansonsten dem Ziel dieser Nutzenbewertung entsprechenden Infliximab-Studie (Taylor PC et al., Lit. 271) führte, erst einige Jahre nach Abschluss dieser Studie festgelegt. Ebenso war eine Monotherapie mit Etanercept im Zeitraum der Studiendurchführung bei den unter Literatur 266 und 268 genannten Studien (Veröffentlichung 1998 bzw. 2002) durchaus vom Label her möglich.

Eine strikte Beachtung des Labels erfolgte übrigens nicht in allen Fällen: In der zumindest zur Auswertung der unerwünschten Wirkungen herangezogenen SWEFOT-Studie (van Vollenhoven 2009) erfolgte die Infliximab-Dosierung nicht Label-gerecht, die Einzeldosierungen wurden jeweils aufgerundet, um nicht zugunsten einer exakten Dosis auf Wirksubstanz zu verzichten. Eine weitere bewertete Studie mit Label-Verletzung ist die von de Filippis et al. (s.unten). Es ist zu hinterfragen, warum derart geringe Label-Abweichungen zum Ausschluss vieler Studien von der Bewertung führten, bei einigen aber nicht.

Die DGRh empfiehlt dringend eine Bewertung der in der Versorgungswirklichkeit enorm wichtigen monotherapeutischen Anwendung von hierfür zugelassenen Biologika, die im Entwurf bisher aus formellen Gründen nicht vorgenommen wird.

Begründung:

c) Besonders problematisch, da die Versorgungswirklichkeit komplett ignoriert wird, erscheint der komplette Ausschluss von Monotherapie-Studien aus formellen Gründen. Aus Untersuchungen im Rabbit-Register geht hervor, dass etwa 30 % der RA-Patienten unter Biologika in Deutschland monotherapeutisch, d.h. ohne begleitende Mtx-Therapie behandelt werden (4). Zum einen war ein Teil der mit

Etanercept durchgeführten Monotherapie-Studien zum Zeitpunkt ihrer Durchführung durchaus Label-gerecht, da das Label erst danach angepasst wurde (s.oben). Das strikte Beharren auf der Label-Formulierung "Monotherapie nur dann, wenn Mtx-Anwendung nicht möglich" schließt aber auch a priori Studien aus, die die wichtige Frage beantworten, wie gut Biologika bei monotherapeutischer Anwendung im Vergleich zu Mtx wirken - in solchen Studien kann nicht die Hälfte der Patienten randomisiert Mtx erhalten, wenn als Studienvorbedingung festgelegt sein muss, daß Mtx nicht mehr anwendbar ist. Jegliche randomisiert-kontrollierte Studie zu dieser praktisch wichtigen Fragestellung ist somit nach den Regeln des IQWiG nicht bewertbar.

Die DGRh empfiehlt für die ATTRACT- sowie TEMPO-Studie eine zusätzliche Bewertung der Ergebnisse zu früheren, den festgelegten Endpunkten entsprechender Zeitpunkten.

Begründung:

d) Es ist unklar, warum im Falle der Bewertung der ATTRACT-Studie bei Infliximab und der TEMPO-Studie bei Etanercept ausschließlich die Endpunkte zwei Jahre bzw. drei Jahre bewertet wurden. Besonders im Fall der ATTRACT-Studie erscheint dies unverständlich, da eine Studienverlängerung von 54 auf 102 Wochen erst nachträglich per Amendement beschlossen und zugleich eine Entblindung vorgenommen wurde. Eine Reihe von Besonderheiten, die im IQWiG-Bericht im Detail geschildert sind (S.345), sorgen dafür, dass sich das erste und das zweite Studienjahr massiv unterscheiden, so waren z.B. nach 102 Wochen nur noch 14 von ursprünglich 88 Placebo-Patienten unter Behandlung. Berücksichtigt man, dass diese Studie letztlich für die Bewertung der Wirksamkeitsparameter als einzige aller Infliximab-Studien herangezogen wurde. Wir fordern eine separate Bewertung der Einjahres-Daten, d.h. der eigentlich geplanten und placebo-kontrollierten Studie zusätzlich zur Zweijahres-Auswertung vorzunehmen. Für ATTRACT- wie auch TEMPO-Studie gilt im Übrigen, dass die primären Endpunkte jeweils im ersten Behandlungsjahr lagen.

Die DGRh empfiehlt die Elimination der minderrangigen, von Unklarheiten geprägten und nicht labelgerechten Studie von de Filippis et al. (Literatur 216).

Begründung:

e) Nicht nachvollziehbar ist, wie es zum Einschluss der qualitativ fragwürdigen Studie von de Filippis et al in die Bewertung kommen konnte. Diese offene, monozentrische bei nur 32 Patienten durchgeführte Studie weist eine Vielzahl von Merkwürdigkeiten auf, die im IQWiG-Bericht teilweise auch dargestellt werden (S.490): fragmentarische Angaben zum Krankengut und zur Begleittherapie (inkl. Mtx-Dosis) oder fehlenden primären Endpunkt, weiterhin die Möglichkeit, Corticoide bis zu zwei Wochen ohne obere Grenzdosis zu erhöhen. Streng genommen erfolgte auch diese Studie nicht Label-gerecht, da Infliximab "alle zwei Monate" und nicht achtwöchentlich verabreicht wurde. Zusammengefasst handelt es sich somit um eine Studie mit minderer Qualität, lückenhaften Angaben und nicht exakt Label-gerechter Verabreichung von Infliximab, die keinen Eingang in die Bewertung hätte finden dürfen, gleichwohl aber in die Bewertungstabelle 12 aufgenommen ist und damit zur Gesamtbewertung beiträgt.

Wie an diversen Einzelbeispielen gezeigt wurde, entsteht durch die in Tabelle 12 vorgenommene Bewertung der Eindruck erheblicher Unterschiede zwischen den einzelnen Substanzen, der rein methodisch durch die Studienauswahl kreiert ist und nicht der Evidenz entspricht.

Ad 2: Keine Anmerkungen.

Ad 3 (Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen sowie Diskussion einzelner Bemessens-Parameter)

Die DGRh empfiehlt dringend die Übernahme des im Anhang ausgewerteten Parameters radiologische Nullprogression in die Bewertung innerhalb der Rubrik "strukturelle Gelenkveränderungen" anstelle der untauglichen, da nicht messbaren und heute vermeidbaren Parameter Deformitäten, Versteifungen und Kontrakturen. Sie empfiehlt weiter für Berücksichtigung in der Rubrik "Remission" die ausschließliche Verwendung der DAS 28-Remission.

Begründungen:

a) Bei Betrachtung der in die Tabelle 12 (Beleglage aller Wirkstoffe) aufgeführten Wirksamkeitsparameter fällt auf, dass insgesamt ein deutliches Übergewicht der vom Patienten berichteten Messgrößen (sogenannte PROs) besteht: 11 PROs stehen insgesamt vier, eigentlich eher drei anderweitig erhobene Parameter gegenüber (zum Ausfall der Messgröße "strukturelle Gelenkveränderungen" s.unten), nämlich Remission sowie schmerzhaftes und geschwollene Gelenke. Es ist eine der erfreulichen Entwicklungen in der Rheumatologie, dass Patientenbedürfnisse und damit auch Messgrößen, die diese Bedürfnisse widerspiegeln an Bedeutung gewonnen haben. Es ist allerdings auch zu berücksichtigen, dass bei schweren Systemerkrankungen, zu denen die RA gehört, Prozesse ablaufen bzw. durch eine wirksame Therapie verhindert werden sollen, deren Bedeutung sich dem Patienten erst im Fall des eingetretenen Schadens erschließt. Hierzu zählt z.B. der mittels Bildgebung erfassbare strukturelle Schaden oder die sich langsam und vom Patienten lange unbemerkt entwickelnde Organmanifestation. Eine weitgehende Konzentration auf PROs wird somit nicht allen Aspekten der Krankheit und der Therapieziele gerecht.

Darüber hinaus sind einige der zur Beleglage herangezogenen PROs unspezifischer Natur und oft durch externe Faktoren überlagert. Schmerzsyndrom, Müdigkeit und Schlafstörung können im Unterschied zur Anzahl der geschwollenen Gelenke durch Gründe bedingt sein, die außerhalb der Grundkrankheit liegen, was ein Ansprechen der antirheumatischen Therapie einschränkt oder sogar unmöglich macht. Die Zuverlässigkeit dieser Parameter ist daher eingeschränkt.

b) Die DGRh begrüßt und unterstützt, dass die Messgröße Remission, welche heute in der Rheumatologie eines der wichtigsten Therapieziele darstellt, in die Bewertungskriterien aufgenommen wurde. Bei Betrachtung der Rubrik "Operationalisierung der Zielgrößen in den Studien" (Tabelle 14, S.17) fällt allerdings auf, dass hier Kriterien gleichwertig aufgeführt werden, die nicht unbedingt dasselbe meinen bzw. tatsächlich vergleichbar sind, dementsprechend auch nicht gleichrangig zur Bewertung herangezogen werden sollten. Üblicherweise wird unter Remission

bisher am häufigsten die DAS 28-Remission verstanden (und auch in Studien herangezogen). Die heute de facto nicht mehr verwendeten Pinals-Kriterien und die ACR 100 Response charakterisieren einen Zustand, der weit oberhalb der üblichen Definition der Remission liegt und eher einer kompletten Beschwerdefreiheit (quasi dem Begriff "gesund" gleichzusetzen) entspricht.

Zwei aus Sicht der DGRh relevante Kritikpunkte wurden bereits bei der früheren Stellungnahme zum vorläufigen Berichtsplan thematisiert:

c) In der Tabelle 12 (Beleglage aller Wirkstoffe) ist als einer von nur vier Parametern, die nicht durch den Patienten berichtet werden, die Rubrik "strukturelle Gelenkveränderungen" enthalten. Hier besteht das IQWiG - entgegen der von verschiedenen Seiten anlässlich der Anhörung zum Berichtsplan gegebenen Empfehlung - weiterhin darauf, als Kriterien Deformitäten, Versteifungen und Kontrakturen heranzuziehen. Dies führt dazu, dass in der Tabelle in dieser Rubrik für keine Substanz eine Bewertung erfolgen kann, die Rubrik also letztlich in dieser Tabelle überflüssig ist ("Es konnten keine Zielgrößen der eingeschlossenen Studien diesem patientenrelevanten Endpunkt zugeordnet werden").

Es ist logisch, dass eine solche Bewertung nicht erfolgen kann: Für keine dieser Veränderungen existieren validierte Messparameter, schon aus diesem Grund tauchen diese Kriterien in keiner Studie als bewertbare Messgrößen auf. Mehr noch: Es ist Ziel jedes modernen Therapieansatzes bei RA, die Krankheit lange vor dem Eintreten dieser Veränderungen zum Stillstand zu bringen, was heute in fast allen Fällen auch gelingt.

Hingegen ist eine messtechnische Erfassung struktureller Veränderungen mittels radiologischer Scores wie des Sharp-Scores (mit den Komponenten "Joint Space Narrowing" als Parameter der Knorpelzerstörung und "Erosion Score" als Parameter von knöchernen Destruktionen) sehr wohl möglich. Hierbei handelt es sich um einen in nahezu allen Biologika-Studien als sekundären, in einigen Studien sogar als primären Endpunkt herangezogenen Parameter, der strukturelle Gelenkveränderungen unmittelbar widerspiegelt und nicht mehr die Definition eines Surrogat-Parameters (etwa nach Art von Laborwerten) erfüllt. Es ist unterdessen in diversen Untersuchungen ein direkter Bezug radiologischer Veränderungen zum funktionellen Outcome gezeigt worden (5 - 7).

Besondere Bedeutung kommt der Erfassung der radiologischen Progression auch dadurch zu, dass solche Veränderungen mit nachfolgendem Funktionsverlust auftreten können, ohne dass es der Patient selbst bemerkt (d.h. im Status des subjektiven Wohlbefindens). In solchen Fällen wird der spätere Schaden für den Patienten durch die Erfassung der PRO-Parameter nicht widerspiegelt.

In seinem Vorbericht hat das IQWiG erfreulicherweise eine Berechnung zur radiografischen Nullprogression unter den einzelnen Biologika vorgenommen, die in den meisten Fällen einen deutlichen Vorteil belegte. Diese Berechnung wurde jedoch nur in einem Anhang dargestellt und nicht in die eigentliche Nutzenbewertung aufgenommen. Aus den genannten Gründen, insbesondere unmittelbarem Bezug zum funktionellen Outcome und wegen der Untauglichkeit der herangezogenen, jedoch niemals gemessenen Kriterien Deformitäten, Versteifungen und Kontrakturen empfiehlt die DGRh dringend eine Übernahme der für den Patienten hochrelevanten Messgröße radiologische Nullprogression in die Nutzenbewertung. Der

Vollständigkeit halber ist weiterhin darauf hinzuweisen, dass auch die Bremsung der radiologischen Progression oberhalb der Nulllinie mit einem Nutzen für den Patienten verbunden ist.

Die DGRh empfiehlt dringend die Verwendung der Langzeitdaten aus den seit Beginn der Biologika-Ära, d.h. über einen Zeitraum von mehr als zehn Jahren geführten nationalen und internationalen Biologika-Registern zur Ermittlung der in RCT nicht erfassbaren Kriterien Langzeitsicherheit und Mortalität.

Begründung:

d) Wie schon in unserer Stellungnahme zum Berichtsplan thematisiert sind eine Reihe von behandlungsbezogenen Kriterien mit hoher Patienten-Relevanz wie z.B. Mortalität, kardiovaskuläre Ko-Morbidität (heute die wichtigste Todesursache für RA-Patienten), insbesondere aber Langzeit-Sicherheit mit dem Instrument des RCT nicht zu erfassen. Gerade die Langzeit-Sicherheit ist jedoch in der Versorgungs-Wirklichkeit für Patienten von allergrößter Bedeutung, da Patienten mit hoher Krankheitsaktivität über viele Jahre mit Biologika behandelt werden.

Ein wichtiger Grund liegt in der limitierten Studiendauer von 6, 12 oder maximal 24 Monaten der RCT. Das IQWiG beklagt unter 6.1.3 (S.541) das Fehlen von länger laufenden RCT.

Sind jedoch RCT mit einer Studiendauer von > 2 Jahren bei RA heute überhaupt noch durchführbar?

Abgesehen von bekannten Problemen wie Finanzierbarkeit solcher Studien und steigenden Abbruchraten wären solche Studien ethisch bedenklich: Patienten mit nicht ausreichender Response würden hier über Jahre weiter mit einer (partiell) unwirksamen Substanz und unter starren Studienbedingungen (z.B. fixe Corticoid-Dosis, Ausschluß intrartikulärer Corticoid-Gabe) weiterbehandelt und damit von einer optimalen Versorgung ausgeschlossen. Genau aus diesen Gründen wird heute bei RA-Studien von Ethik-Kommissionen eine möglichst kurze Studiendauer gefordert und auf die Alternative der Erfassung von Langzeit-Sicherheitsdaten durch die existierenden Register hingewiesen. Eine weitere wichtige Limitierung der Aussagekraft von RCT liegt in der Patientenselektion, die nicht die Versorgungswirklichkeit widerspiegelt. Ein- und Ausschlusskriterien der Studien sorgen dafür, dass nur ca. 30 % der im Praxisalltag mit Biologika behandelten Patienten für den Einschluss in RCT in Frage kämen (8).

Durch die frühzeitige Erfassung der mit Biologika behandelten Patienten in verschiedenen Langzeitregistern wie z.B. dem deutsche RABBIT-Register gehört die Biologika-Therapie zu den bestüberwachten Behandlungsprinzipien der gesamten Medizin. Durch die hohe Fallzahl und Erfassung langer Expositionszeiten sind die Register gerade bezüglich Langzeitsicherheit, aber auch Mortalität und Ko-Morbiditäten (daneben weiterer wichtiger Aspekte wie Therapie in der Schwangerschaft) gut geeignet, dieses Informationsdefizit seitens der RCT zumindest partiell auszugleichen. Trotz z.T. leicht unterschiedlicher Bedingungen z.B. bezüglich Einschlusskriterien oder Vergleichskollektiven liefern die großen Register (z.B. RABBIT Deutschland, BSRBR Großbritannien, ARTIS Schweden) konsistente Daten und Datenqualität (9), für die drei genannten Register wurde ein einheitliches Reporting-Konzept erarbeitet (10).

In Anbetracht der obengenannten Limitationen für RCT und des enormen Datenpools, der durch die auf wissenschaftlich höchstem Niveau geführten Biologika-Register verfügbar ist, erscheint es der DGRh als fahrlässig, dass das IQWiG nicht zumindest bezüglich Langzeitsicherheit und Mortalität, zweier Kriterien mit höchster Patienten-Relevanz, seinen Auswertealgorithmus dahingehend erweitert, dass auf diese Daten zurückgegriffen wird.

Die DGRh empfiehlt dringend, bei der in Tabelle 12 vorgenommenen Bewertung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen, als Berechnungsgrundlage die korrekte und international übliche Messgrösse Ereignisse/100 Patientenjahre zu verwenden, um Verzerrungen durch unterschiedliches Studien-Design (z.B. Rescue-Arm) zu vermeiden.

Begründung:

e) Bei der in Tabelle 12 vorgenommenen Bewertung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen überrascht die im Vergleich zu den anderen beurteilten Substanzen negative Bewertung von Certolizumab und Tocilizumab, die sich im Versorgungsalltag in dieser Form nicht nachvollziehen lässt. Methodische Gründe dürften hierfür verantwortlich sein. In den beiden bewerteten Studien CDP 670-027 und 670-050 wurde ein sogenanntes Rescue-Design angewendet, welches dafür sorgte, dass die tatsächliche Expositionszeit für Placebo um vieles geringer war als unter Certolizumab. Diesem Problem kann dadurch begegnet werden, dass wie in Publikationen üblich die Nebenwirkungsrate pro 100 Patientenjahre und nicht als Absolutzahl bewertet wird. Auch das IQWiG selbst hat einen potenziellen Einfluss des Designs als verzerrender Faktor festgestellt und kommt nach einer Sensitivitätsanalyse zu einem völlig anderen Ergebnis als in der ursprünglichen Berechnung (siehe Abb.100 vs. Abb.99). In die Tabelle 12 (Beleglage aller Wirkstoffe) geht gleichwohl die ursprüngliche, vor dem Hintergrund des Designs nicht geeignete Analyse ein und erweckt den Eindruck, dass die Substanz im Vergleich zu den anderen TNF-Inhibitoren über ein deutlich höheres Risikopotenzial verfügt. Ein ähnlicher Sachverhalt liegt für die bewerteten Tocilizumab-Studien vor (siehe S. 475 - 487 im Bericht). Hier lag aufgrund des Studiendesigns in gleicher Weise ein hohes Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene vor, Sensitivitätsanalysen führten jeweils zu anderen Resultaten als die ursprüngliche Auswertung, welche dennoch in die Tabelle 12 übernommen wurde und ein besonders ungünstiges Sicherheitsprofil der Substanz suggeriert.

Die DGRh empfiehlt, eine Berechnung der unerwünschten Ereignisse auf der Basis der Rate pro 100 Patientenjahre vorzunehmen, wie sie international üblich ist, um damit dem Problem unterschiedlicher Expositionszeiten von Wirkstoff- und Kontrollgruppe zu begegnen.

Literatur (soweit nicht im Bericht bereits enthalten):

1. Lipsky PE, van der Heijde DMFM, St.Clair EW et al. (2000) Infliximab and Methotrexate in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. N Engl J Med 343: 1594 - 1602.

2. Kremer JL, Blanco R, Brzosko M et al. (2011) Tocilizumab Inhibits Structural Joint Damage in Rheumatoid Arthritis Patients With Inadequate Responses to Methotrexate at 1 Year: The LITHE Study. *Arthritis Rheum* 63: 609 - 621.
3. Westhovens R, Yocum D, Han J et al (2006) The Safety of Infliximab, Combined With Background Treatments, Among Patients With Rheumatoid Arthritis and Various Comorbidities. *Arthritis Rheum* 54: 1075 - 1086.
4. Strangfeld A, Hierse F, Kekow J et al (2009) Comparative effectiveness of tumour necrosis alpha inhibitors in combination with either methotrexate or leflunomide. *Ann Rheum Dis* 68:1856.-62
5. Aletaha D, Smolen J, Ward MM (2006) Measuring Function in Rheumatoid Arthritis. Identifying Reversible and Irreversible Components. *Arthritis Rheum* 54: 2784 - 2792.
6. Smolen JS, Aletaha D, Grisar JC et al. (2010) Estimation of a numerical value for joint damage-related physical disability in rheumatoid arthritis clinical trials. *Ann Rheum Dis* 69: 1058 - 1064.
7. Aletaha D, Funovits J, Smolen JS (2011) Physical disability in rheumatoid arthritis is associated with cartilage damage rather than bone destruction, *Ann Rheum Dis* 70:733–739
8. 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; 54:3399-3407.
9. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2007;56(9):2905–2912
10. Zink A, Askling J, Dixon WG, Klareskog L, Silman AJ, Symmons DP. European biologicals registers: methodology, selected results and perspectives. *Ann Rheum Dis*. 2009 Aug;68(8):1240-1246.

24.7.2012, für die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie

Prof.Dr.Klaus Krüger

Prof.Dr.Matthias Schneider

A 1.5 Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e. V.

Autoren:

Faubel, Ursula

Sander, Cornelia



Stellungnahme der Deutschen Rheuma-Liga Bundesverband zum Vorbericht A 10-01 Biologika - Zweitlinientherapie bei rheumatoider Arthritis

Die Deutsche Rheuma-Liga begrüßt, dass eine Nutzenbewertung der Biologika in der Zweitlinientherapie bei rheumatoider Arthritis durch das IQWiG durchgeführt wurde. Unabhängig von jeder wissenschaftlichen Analyse zeigen klinische Praxis und Rückmeldungen von Betroffenen, dass viele RA-Betroffene ganz deutlich vom Einsatz der Biologika profitieren, sei es durch die Reduktion der Schmerzen, die Abnahme der Zahl der geschwollenen und schmerzhaften Gelenke, die Verminderung der Abgeschlagenheit, eine Verkürzung der Morgensteifigkeit und eine verbesserte Gelenkfunktion. Vielfach sind durch den Einsatz der Biologika Betroffene in die Lage versetzt worden, ihrer beruflichen Tätigkeit weiter nachzukommen oder ihre Teilhabe am sozialen Leben fortzusetzen bzw. wieder aufzunehmen. Betroffene äußern aber auch immer wieder große Ängste und Befürchtungen bei Beginn einer Biologikatherapie. Diese beziehen sich auf mögliche Nebenwirkungen, z.B. schwere Infektionen, Krebserkrankungen und andere unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die vielleicht sogar bisher noch unbekannt sind.

Die Deutsche Rheuma-Liga hat die Publikation des Vorberichts mit größter Spannung erwartet. Der jetzt vorgelegte Bericht bestätigt in vielen Punkten die guten Erfahrungen vieler Betroffener mit den Biologika. Durch den Bericht werden aus Sicht der Rheuma-Liga jedoch auch verschiedene Probleme und Fragen aufgeworfen, die im Folgenden thematisiert werden. In einzelnen Punkten hält die Deutsche Rheuma-Liga Korrekturen an dem Bericht für erforderlich. Insgesamt wird durch den Bericht deutlich, dass noch ein erheblicher Forschungsbedarf besteht. Das IQWiG weist in seinem Vorbericht auf diesen Bedarf selbst auch hin.

1. Ein- und ausgeschlossene Studien

Die geringe Anzahl ausgewerteter Studien ($n = 28$) überrascht bei Kenntnis der zahlreichen vorliegenden Studien zum Wirksamkeitsnachweis der Biologika. Die begrenzte Zahl der eingeschlossenen Studien ist durch die bestehenden Einschlusskriterien zu erklären. Eine Vielzahl von Studien wurde ausgeschlossen, da

die Anwendung der Medikamente in den Studien nicht der Zulassung entsprach. Zwar ist dieser Ausschluss methodisch nachvollziehbar, es ist aber zu hinterfragen, ob der Ausschluss so vieler Studien nicht zu eigenen Verzerrungen in den Ergebnissen der Nutzenbewertung führt, da die Bewertung auf der Basis so weniger Studien erfolgt.

Mit der Anwendung der Biologika in der Realität hat die Bewertung des Nutzens auf dieser Basis nicht mehr viel gemein. Nach den Erkenntnissen aus dem Biologika-Register RABBIT erhalten über 31 % der Patientinnen und Patienten, die Biologika nehmen, das Präparat in Monotherapie. Keine Studie, die die Biologika in Monotherapie testet, ist in der Bewertung berücksichtigt worden. Aus unserer Sicht ist die gegebene Begründung, dass nicht nur Patienten in den Mono-Biologika-Arm eingeschlossen wurden, die vorher mit Unverträglichkeit auf MTX reagiert hätten, nicht nachvollziehbar. Nach den RABBIT-Registerdaten erhalten außerdem von den Patientinnen und Patienten, die mit einer Kombination eines Biologikums mit einem DMARD behandelt werden, 18% Leflunomid als DMARD-Kombinationspartner. Auch Studien, die Leflunomid als Kombinationspartner mit einsetzen, sind in die Bewertung nicht eingegangen.

Aufgrund der Beschränkung des Auftrags auf die Zweitlinientherapie blieben auch alle Studien ausgeschlossen, die sich mit dem Biologikaeinsatz bei der Früharthritits beschäftigen. Im Nachhinein erscheint fraglich, ob die Beschränkung des Auftrags zur Nutzenbewertung auf die Zweitlinientherapie tatsächlich sinnvoll gewesen ist, da hierdurch eventuell wertvolle Studienergebnisse von der Nutzenbewertung ausgeschlossen wurden.

2. Patientenrelevante Endpunkte

Die Deutsche Rheuma-Liga hält die Bewertung des Nutzens anhand von patientenrelevanten Endpunkten für unerlässlich. Vertreter der Deutschen Rheuma-Liga haben daher in einem Gespräch beim IQWiG ihre Rückmeldung hinsichtlich der für sie besonders wichtigen Endpunkte gegeben. Das IQWiG hat die Nutzenbewertung auf patientenrelevanten Endpunkten basiert. Dies hat jedoch in einigen Punkten zu problematischen Auswirkungen geführt.

Patientenrelevante Endpunkte spielen in der wissenschaftlichen Literatur erst in den letzten Jahren eine zunehmende Rolle. Für viele patientenrelevante Endpunkte liegen bis heute keine validierten Operationalisierungen vor. Strukturelle Gelenkveränderungen, wie Deformität, Versteifungen, Kontrakturen, werden zwar als patientenrelevante Endpunkte durch die Betroffenen angegeben, es gibt jedoch in den ausgewerteten Studien keine Zielgröße, denen die genannten Endpunkte zugeordnet werden könnten. Es gibt für diese Endpunkte auch keine allgemein akzeptierte Mess-Methode, so dass dazu nach jetzigem Wissensstand generell keine Aussage gemacht werden kann. Als Alternative hier eine radiologische Nullprogression zu bewerten, erscheint aus Betroffenenensicht sinnvoll.

Das soziale Funktionsniveau beinhaltet die Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben. Diese Parameter sind für die Betroffenen von hoher Bedeutung. In den ausgewerteten Studien sind diese Parameter nicht erfasst worden und es kann keine Aussage über den Einfluss der Biologika dazu gemacht werden.

Es zeigt sich nach Auffassung der Deutschen Rheuma-Liga deutlich, dass es zeitnah erhebliche Anstrengungen in der Erforschung und Validierung von patientenrelevanten Endpunkten geben muss.

3. Interventionsbezogener Aufwand

Die Deutsche Rheuma-Liga hatte in ihrer Stellungnahme zum Vorbericht auf die Bedeutung des interventionsbezogenen Aufwands für die Zufriedenheit der Patientinnen und Patienten hingewiesen. Die Art der Applikation, sei es ein Aufenthalt in der Praxis/Klinik zur Infusion oder die Selbstverabreichung der s.c. Injektion beeinflusst die Betroffenen in ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Das IQWiG hatte im Berichtsplan festgehalten, dass der interventionsbezogene Aufwand mit untersucht werden sollte, auch wenn sich aus Sicht des IQWiG ein Nutzen oder Zusatznutzen allein auf dieser Basis nicht ergeben kann. Im nun vorgelegten Vorbericht ist die Zufriedenheit der Patienten mit der unterschiedlichen Applikation der verschiedenen Wirkstoffe jedoch völlig unberücksichtigt geblieben. Vermutlich hat das IQWiG hierzu keine Daten gefunden, dies sollte dann ggf. noch explizit aufgenommen werden.

4. Problematik des Zielkriteriums Remission

Hinsichtlich des Kriteriums Remission hatte die Deutsche Rheuma-Liga bereits in der Stellungnahme zum Berichtsplan darauf hingewiesen, dass die Definition des Kriteriums unklar geblieben ist. Im Vorbericht wurden als Operationalisierung der Zielgröße in den Studien sehr heterogene Ergebnisparameter akzeptiert, z.B. ACR 100, Pinals-Kriterien oder DAS28<2,6. ACR100 oder die Pinals-Kriterien sind aber deutlich schwerer zu erreichende Remissionskriterien als DAS28<2,6. Dies führt zu deutlichen Einschränkungen des indirekten Vergleichs der Präparate.

Zum Zeitpunkt der Studienkonzeption für die Präparate, die bereits länger zugelassen sind, wie Infliximab, Adalimumab und Etanercept, war Remission als primäres Behandlungsziel noch nicht voll im Blick oder es wurden teilweise deutlich schwerer zu erreichende Remissionskriterien als DAS28<2,6 gewählt, wie Pinals-Kriterien bei einer von 2 Infliximab-Studien und ACR 100 bei einer von 4 ausgewerteten Adalimumab-Studien. Dementsprechend konnte für Adalimumab und Infliximab ein Nutzenbeleg für diesen wichtigen Zielparameter nicht erbracht werden. Bei Etanercept zeigten sich lediglich Hinweise auf einen Nutzen. Aufgrund der klinischen Erfahrung mit den unterschiedlichen Präparaten und den Rückmeldungen von Betroffenen hinsichtlich des Nutzens überrascht dieses Ergebnis. Es ist zu befürchten, dass die in der Nutzenbewertung festgestellten Unterschiede in Hinblick auf den Beleg bzw. Hinweis auf einen Nutzen weniger darauf zurückzuführen sind, dass die Präparate tatsächlich weniger Nutzen aufweisen, als mehr darauf, dass bestimmte Zielparameter in den früheren Studien nicht oder mit anderen Methoden berücksichtigt wurden.

5. Fehlende direkte Vergleichsstudien erschweren die vergleichende Bewertung des Nutzens

Die zusammenfassende Tabelle 12 über die Beleglage aller Wirkstoffe könnte den Eindruck entstehen lassen, dass die vorgelegte Nutzenbewertung einen echten Vergleich der einzelnen Wirkstoffe ermöglicht. Bei den Wirkstoffen Abatacept, Adalimumab, Certolizumab pegol, Golimumab und Tocilizumab wird anhand der analysierten Studien ein Nutzen bezüglich der Zielkriterien Remission, Symptomatik der rheumatoiden Arthritis, körperlicher Funktionsstatus und/oder Lebensqualität

festgestellt. Bei den weiteren Biologika Anakinra, Etanercept, Infliximab und Rituximab gab es zwar keine Belege, aber Hinweise oder Anhaltspunkte auf einen Vorteil in Bezug auf mindestens eines der Zielkriterien. Die Wirkstoffe Adalimumab, Certolizumab pegol, Infliximab und Tocilizumab zeigten anhand der ausgewerteten Studien aber auch mindestens Anhaltspunkte für Schäden durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Für die übrigen fünf Biologika gab es auf Basis der ausgewerteten Studien keine Belege, Hinweise oder Anhaltspunkte dafür, dass sie solche Schäden oder eben keine solchen Schäden mit sich bringen.

Der indirekte Vergleich der Präparate lässt aber nur sehr bedingt Rückschlüsse auf Wertigkeiten und Rangfolgen in der Verabreichung zu. Ungleichheiten in den Basisdaten der Studienpopulationen (wie Alter, Krankheitsdauer, Schweregrad der Erkrankung) der Vorbehandlung, der MTX- und Kortikosteroid-Dosierung, der angewandten Untersuchungsmethoden erschweren vergleichende Schlussfolgerungen.

Direkte Vergleiche der Biologika gegeneinander mit belastbaren Zahlen fehlen. Die Deutsche Rheuma-Liga sieht einen dringenden Bedarf, zeitnah direkt vergleichende Studien zwischen den Präparaten durchzuführen, um sichere Aussagen hinsichtlich des vergleichenden Nutzens und Schadens treffen zu können.

6. Fehlende Einbeziehung von Registerdaten

Zu den Zielkriterien Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Gesamtmortalität sowie dem ebenfalls wichtigen Kriterium der Langzeittoxizität können auf der Basis von relativ kurzen kontrollierten Studien nur beschränkte Aussagen gemacht werden. Für diese beiden Zielparameter ist aus Sicht der Deutschen Rheuma-Liga eine sinnvolle Nutzenbewertung nur möglich, wenn Studienergebnisse über sehr lange Zeiträume vorliegen. Da RCTs über längere Zeiträume mit einem sehr hohen Aufwand verbunden sind und auch ethisch problematisch sind, sollten bei der Bewertung für diese Zielkriterien unbedingt auch Registerdaten einbezogen werden. Diese Einbeziehung ist auch deswegen sinnvoll, weil in den kontrollierten Studien viele Patientinnen und Patienten grundsätzlich ausgeschlossen werden, z.B. aufgrund von Komorbiditäten und Alter. Nur 21-33% der Studienpopulation in der deutschen Biologika-Beobachtungsstudie RABBIT stimmen mit der Population der Zulassungsstudien überein. Aus diesem Grunde ist aus Betroffenenpersicht weiterhin

nicht zu verstehen, dass die auch in Deutschland vorhandenen Registerdaten, die die Behandlungswirklichkeit realistischer darstellen, auch in diesen für die Sicherheit der Patientinnen und Patienten so wichtigen Punkten überhaupt nicht berücksichtigt wurden.

Stand: 23.07.2012

A 1.6 medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Autoren:

Bahr, Volker

Brandt, Andreas

Gescher, Kirsten

Stellungnahme

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

zum Vorbericht A10-01 „Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie bei der rheumatoiden Arthritis“ vom 19.6.2012

Autoren:

Volker Bahr, Dr. Kirsten Gescher, Dr. Andreas Brandt

Stellungnahme der medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH**zum Vorbericht A10-01 „Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie bei der rheumatoiden Arthritis“ vom 19.6.2012****1. Einleitung**

Der pharmazeutische Unternehmer medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH nimmt Stellung zum Vorbericht „Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie bei der rheumatoiden 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 Bewertungsmethodik im vorliegenden vorläufigen Vorbericht A10-01 erscheint unserer Meinung nach unter wissenschaftlichen und methodischen Gesichtspunkten in zentralen Punkten nicht vertretbar.

2. Berichtskritik**Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung**

2.1 Die Verfasser des Vorberichtes führen aus, dass ein „sogeannter Goldstandard zur medikamentösen Behandlung der RA [nicht] existiert“¹. Diese Wertung steht im Gegensatz zu den nationalen Empfehlungen und Leitlinien^{2,3,12}.

Richtig ist vielmehr, dass ein Goldstandard zur medikamentösen Behandlung in der Zweit- und Drittlinientherapie der rheumatoiden Arthritis nicht existiert.

2.2 Während im vorläufigen Vorbericht A10-01 die Darstellung der zugrunde gelegten Studien bei den bewerteten biotechnologischen Wirkstoffen fast durchgehend auch die Dosierungen, Dosierintervalle und die Darreichungs- bzw. Applikationsform beschreibt, fehlen diese Angaben für den Wirkstoff Methotrexat als Kombinationstherapeutikum zur Gänze.

BRAUN et al. beschreiben, 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 minimieren vermag⁴. Zusätzlich beschreiben die aktuellen europäischen Behandlungsleitlinien (SMOLEN et al.), dass eine höhere initiale Dosierung von Methotrexat eine höhere Effektivität des Wirkstoffes in der Behandlung erzielt⁵.

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

2.3 Die Verfasser des Vorberichtes führen zu Recht aus, dass die „Begriffe ‚Erstlinien-, und ‚Zweitlinientherapie‘ [...] in der Literatur uneinheitlich oder auch gar nicht verwendet [werden]“¹. Nach der Problemerkörterung fehlt jedoch eine eigenständige Definition, so dass die dem vorläufigen Vorbericht A10-01 zugrunde gelegte Abgrenzung rätselhaft bleibt.

Wir schlagen daher vor, „Versagen einer Vorbehandlung von der Erstlinientherapie“¹ dahingehend zu verstehen, dass eine Mono- oder Kombinationstherapie von synthetischen DMARDs in optimaler Dosierung und Applikation als therapeutisch ausgereizt, aber in der Wirkung ungenügend gilt.

2.4 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^{6,7,8,9,10}. Diese können damit in Kombinationstherapie eine höhere Effektivität als in Monotherapie entfalten¹¹.

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 A10-01 erscheint unserer Meinung nach unter wissenschaftlichen und methodischen Gesichtspunkten in zentralen Punkten nicht vertretbar. Der Berichtsplan ist entsprechend anzupassen.

4. Abkürzungsverzeichnis

bDMARD	biotechnologisch hergestelltes Disease-Modifying Antirheumatic Drug
DMARD	Disease-Modifying Antirheumatic Drug
MTX	Methotrexat
RA	Rheumatoide Arthritis
sDMARD	synthetisch hergestellte Disease-Modifying Antirheumatic Drug

5. Literaturverzeichnis

- ¹ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie bei der rheumatoiden Arthritis. Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung), Version 1.0 vom 19.6.2012, Köln 2012
- ² Wollenhaupt J et al., Aktualisiertes Therapieschema der Rheumatoiden Arthritis. Ergebnisse eines Konsensusprozesses deutscher Rheumatologen 2009. Akt Rheumatol 2009; 34: 234-239:

„Grundsätzlich gilt Methotrexat bei gesicherter aktiver rheumatoider Arthritis als Gold-Standard.“ [Seite 237]
- ³ Schneider M et al., Interdisziplinäre Leitlinie. Management der frühen rheumatoiden Arthritis, Springer-Verlag Berlin/Heidelberg, 3. Auflage 2011:

„Unter den Arzneimitteln in der Monotherapie ist Methotrexat seitens der Wirksamkeit und Verträglichkeit zu bevorzugen.“ [Seite 25]
- ⁴ Braun J et al., Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. Arthritis Rheum. 2008; 58: 73-81
- ⁵ Smolen JS et al., EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis 2010; 69: 964–975
- ⁶ Bendtzen K., Is there a need for immunopharmacologic guidance of anti-tumor necrosis factor therapies? Arthritis Rheum 2011; 63: 867-870

- ⁷ 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
- ⁸ 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
- ⁹ Krieckaert CLM. et al., Immunogenicity of biological therapeutics: from assay to patient. *Curr Opin Rheumatol* 2012; 24: 306-311
- ¹⁰ 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
- ¹¹ 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
- ¹² Wollenhaupt J, Krüger K, Frühe und fortgeschrittene rheumatoide Arthritis. Diagnostik und aktuelle Behandlungsstrategie. *Z Rheumatol* 2012; 71: 53-63:
„Methotrexat gilt als Standardtherapeutikum der ersten Wahl.“ [Seite 53]

A 1.7 MSD Sharp & Dohme GmbH

Autoren:

Koll, Robert

Krobot, Karl J.

Peceny, Markus

Vorbericht A10-01: "Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie bei der rheumatoiden Arthritis"

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat am 27. Juni 2012 auf seiner Homepage den Vorbericht des Auftrags „[A10-01] Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie der rheumatoiden Arthritis“ des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) veröffentlicht.

MSD nimmt hierzu zu folgenden Punkten Stellung:

Zusammenfassung

In unserer Stellungnahme zeigen wir auf, dass die START-Studie eingeschlossen werden kann, da ein doppelblinder Vergleich einer 30-, 38-, 46- bzw. 54-wöchigen Infliximab-Therapie mit einer 30-, 38-, 46- bzw. 54-wöchigen Placebo-Therapie möglich ist, indem die Woche-22-Werte unter Placebo fortgeschrieben werden (last observation carried forward). Wir belegen ferner ein geringes Verzerrungspotential für die 1- bzw. 2-Jahresdaten der ATTRACT-Studie und bitten, im Endbericht auch unsere ergänzenden Analysen zu dieser Studie zu berücksichtigen. Wir weisen mit Nachdruck auf die Fälschungsfähigkeit der Angaben in der Publikation von De Filippis et al., 2006, hin und bitten um eine ausgewogene Darstellung der Schäden in der SWEFOT-Studie, insbesondere für die Wirkstoffe im Kontrollarm. Wir weisen auch darauf hin, dass Sulfasalazin in der SWEFOT-Studie entsprechend der nationalen schwedischen Zulassung eingesetzt wurde, und nicht gemäß der nationalen deutschen Zulassung.

Zu Golimumab bitten wir, einige Berechnungen im Vorbericht zu überprüfen und unsere Re-Analysen der GO-AFTER-Studie im Endbericht zu berücksichtigen.

INFLIXIMAB**1. START-Studie im Einklang mit den Ein- und Ausschlusskriterien des Berichtes**

Die START-Studie ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie von höchster Qualität. Im Vergleich zu anderen Studien schloss sie viele Patienten mit Begleiterkrankungen ein und lieferte somit besonders praxisnahe Daten. Darüber hinaus wurden mit jeweils über 350

Patienten in den Therapiearmen mit Placebo + Methotrexat (MTX) bzw. Infliximab + MTX in der START-Studie auch besonders umfangreiche Daten erhoben. Die Studie bietet somit ausgesprochen robuste Evidenz nicht nur hinsichtlich des Nutzens von Infliximab, sondern auch hinsichtlich seines Sicherheitsprofils. Dies war auch die Basis für die Anerkennung durch die Zulassungsbehörden.

Die Studiendauer von START betrug 54 Wochen. Die Patienten in der initialen Placebo-Gruppe erhielten ab Woche 22 eine aktive Therapie mit Infliximab 3 mg/kg. Patienten in der initialen Gruppe mit Infliximab 3 mg/kg konnten ab Woche 22 bei nicht zufriedenstellendem Ansprechen Dosissteigerungen in definierten Schritten von 1,5 mg/kg erhalten. Dies entspricht der heutigen Zulassung von Infliximab.

Das gesamte Design von START inklusive dem Wechsel von Placebo auf Infliximab steht in Übereinstimmung mit den regulatorischen Leitlinien der European Medicines Agency (EMA) und der Food and Drug Administration (FDA). Beide Leitlinien werden vom IQWiG im Vorbericht mit den Quellenangaben 25 und 41 als Referenz für die Anforderung einer Studiendauer von sechs Monaten zitiert.

Die EMA fordert in ihren Points to Consider (Quelle 25) konkret:

"Since it would be unethical to retain a patient with rheumatoid arthritis on placebo treatment indefinitely, the duration of placebo control must generally be limited. Depending on the severity and the activity of the disease three to six months is acceptable."

Dies unterstützt die zeitliche Begrenzung der Placebo-Phase aus ethischen Gründen auf 3-6 Monate, wie in START geschehen.

Auch das zitierte FDA-Dokument erklärt zwar sechs Monate hinsichtlich der Studiendauer als wünschenswert. Um die Wirksamkeit bezüglich "signs and symptoms" zu belegen, erachtet die FDA für etablierte Wirkstoffklassen – zu denen mittlerweile auch Biologika gehören - bereits drei Monate als ausreichend:

"...unless the product belongs to an already well-characterized pharmacologic class...for which trials of three months' duration are sufficient to establish efficacy for signs and symptoms."

Da die Studienphase, die Infliximab mit Placebo vergleicht, in dieser Studie ihren Endpunkt zu Woche 22 hatte, findet START keine Berücksichtigung im Vorbericht, da mit Einschlusskriterium E7 eine Mindestdauer von 24 Wochen gefordert wird.

Die START-Studie ist jedoch im Endbericht zu berücksichtigen, da START im zu bewertenden aktiven Arm (Therapiebeginn mit Dosen von 3 mg/kg Infliximab) eine 1-Jahres-Studie war: Infliximab wurde in diesem Arm bei 97,3% der Patienten zulassungsgemäß dosiert (START Studienbericht, Attachment 1.2, Tabelle 19).

Gleichzeitig ist ein doppelblinder Vergleich einer 30-, 38-, 46- bzw. 54-wöchigen Infliximab-Therapie mit einer 30-, 38-, 46- bzw. 54-wöchigen Placebo-Therapie möglich, indem die Woche-22-Werte unter Placebo fortgeschrieben werden (LOCF).

Die Verwendung der LOCF-Methode war bei den meisten im Vorbericht erfassten Studien üblich und als unproblematisch eingestuft worden. Seite 16 der Nutzenbewertung führt diesbezüglich aus:

"In vielen Fällen wurden für Zeitpunkte nach Therapieanpassung die zuletzt beobachteten Werte unter der ursprünglich zugewiesenen Therapie fortgeschrieben (Last-observation-carried-forward, LOCF). Im Falle von Responder-Analysen wurden die Patienten mit Therapieanpassung entsprechend als Nonresponder behandelt."

Dieser Fortschreibung der Woche-22-Werte unter Placebo in START kommt entgegen, dass bereits zwischen Woche 14 und 22 in den patientenrelevanten Endpunkten ein Plateau erreicht war. Es besteht daher unseres Ermessens kein sachlicher Grund, die Studie auszuschließen; die entsprechenden Werte zu Infliximab (Woche 54) sowie zu Placebo (Woche 22, LOCF) können dem Studienbericht (Tabelle 18 sowie Attachments 3.1-3.3) entnommen werden.

Abschließend weisen wir darauf hin, dass unseres Ermessens selbst die 22-Wochen-Daten (Infliximab vs. Placebo) auf einen 24-Wochen-Vergleich anwendbar sind: Aufgrund des Therapieschemas von Infliximab (Woche 0, 2, 6, 14, 22, 30...) mit Verabreichung der fünften Infusion zu Woche 22 fand die Erfassung der Wirksamkeits-Endpunkte zu Woche 22 volle acht Wochen nach der vorangegangenen Infusion statt. Es ist daher davon auszugehen, dass in den Woche-22-Werten ein geringerer Nutzen von Infliximab abgebildet ist, als zu Woche 24 relativ kurz nach Verabreichung einer Infusion unter hohen Wirkstoffspiegeln. Die Werte aus Woche 22 zu Infliximab befinden sich daher im Vergleich zu einer Direkterhebung in Woche 24 auf der konservativen Seite. Auch aus dieser Überlegung heraus wäre eine Berücksichtigung der START-Studie im Rahmen einer 24-Wochen-Bewertung möglich. Die 22-Wochen-Daten könnten der Publikation von Westhovens et al., 2006, (Remission) sowie dem Studienbericht (Attachments 3.1–3.9) entnommen werden.

Wir bitten daher, die START-Studie einzuschließen. Die Daten zeigen einen klaren Nutzen von Infliximab hinsichtlich der im Vorbericht untersuchten Endpunkte Remission, schmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke, Schmerz, globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten, körperlicher Funktionsstatus und Short Form(SF)-36: körperliche Gesundheit / psychische Gesundheit.

2. Bewertung der ATTRACT-Studie

Die ATTRACT-Studie ist eine internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie. Sie stellt nach allgemeiner Ansicht der Fachkreise einen Meilenstein in der klinischen Entwicklung der Verwendung moderner Biologika in der Medizin dar.

In dieser Zulassungsstudie wurden an 428 Patienten in fünf Armen vier verschiedene Infliximab-Dosierungsschemata gegen Placebo (Gruppe 5, 88 Patienten) verglichen. In allen 5 Armen wurde gleichzeitig MTX verabreicht:

- Gruppe 1: 3 mg/kg alle 8 Wochen (86 Patienten)
- Gruppe 2: 3 mg/kg alle 4 Wochen (86 Patienten)
- Gruppe 3: 10 mg/kg alle 8 Wochen (87 Patienten)
- Gruppe 4: 10 mg/kg alle 4 Wochen (81 Patienten)

Das Studiendesign war auf ein Jahr Therapiedauer angelegt. Primärer Endpunkt war das klinische Ansprechen in Woche 30 (entsprechend den American College of Rheumatology (ACR) Kriterien). Zu Woche 54 war der primäre Endpunkt die Prävention struktureller Gelenkschäden. Weitere Endpunkte zu Woche 54 waren u.a. die klinische Wirksamkeit und die Lebensqualität (QoL).

Im Verlauf der Studie wurde wegen der sehr guten Wirksamkeit in den ersten Analysen per Protokoll-Amendment eine Möglichkeit zur Verlängerung der Teilnahme auf zwei Jahre beziehungsweise 102 Wochen angeschlossen.

Im Vorbericht werden die Ergebnisse nach zwei Jahren berücksichtigt, da sie den längsten Vergleichszeitraum repräsentieren.

2.1. Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

Bei der Bewertung des Verzerrungspotentials auf Studienebene in Tabelle 247 des Vorberichts wird zunächst eine unklare Erzeugung der Randomisierungssequenz bei ATTRACT erwähnt.

PPD Pharmaco, eine Clinical Research Organization (CRO) (Austin, Texas), war unter anderem für die Randomisierung in dieser Studie verantwortlich. Die Randomisierung erfolgte computer-generiert [Anlage 1] und entspricht somit den Anforderungen an eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz.

Wir bitten, die adäquate Generierung der Randomisierungssequenz bei der Bewertung des Verzerrungspotentials zu berücksichtigen.

2.2. Verblindung der Patienten auch im zweiten Studienjahr

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird für ATTRACT in Abschnitt 5.8.1.2 des Vorberichts vornehmlich wegen einer als fehlend eingeschätzten Verblindung im zweiten Studienjahr als hoch eingestuft. Im Ergebnis werden nur Anhaltspunkte für einen Nutzen gesehen.

Für die Studie wurde ein unabhängiges Safety Monitoring Committee installiert, welches insbesondere für die Bewertung der Sicherheit zuständig war und Empfehlungen für den weiteren Studienverlauf abgeben konnte. Wenige Monate vor Abschluss der Studie (letzte Visite des letzten Patienten) wurde durch das Safety Monitoring Committee aus ethischen Erwägungen geboten, die Verblindung in Bezug auf die Einordnung Placebo oder Infliximab aufzuheben und den bisherigen Placebo-Patienten eine weitere Behandlung mit Infliximab zu ermöglichen.

Damit hatte zum Entblindungszeitpunkt ein weit überwiegender Anteil der Patienten die Teilnahme im zweiten Studienjahr bereits abgeschlossen:

- 67 von 88 Patienten im zu bewertenden Placebo-Arm (Maini et al., 2004)
- 308 von 340 Patienten in den vier Infliximab-Armen zusammen (Maini et al., 2004)
- 77 von 86 Patienten im zu bewertenden Infliximab-Arm mit 3 mg/kg alle 8 Wochen [Anlage 2].

In den beiden relevanten Armen wurden somit 83% (144/174) der Patienten durchgehend doppelblind bis zur letzten Visite (Woche 102 bzw. Therapieabbruch) nachbeobachtet. Auch die Autoren der 2-Jahres-

Publikation sehen daher keinen relevanten Einfluss auf die 2-Jahres-Ergebnisse.

Die Studie war somit auch im zweiten Studienjahr weit überwiegend verblindet. Wir bitten daher, das Verzerrungspotential und die Wahrscheinlichkeit des Nutzens erneut zu prüfen.

Abschließend merken wir an, dass für ATTRACT Daten zu Woche 54 vorliegen, die den Ansprüchen hinsichtlich einer doppelten Verblindung zu 100 % gerecht werden. Es wäre daher möglich, im Endbericht die 1-Jahresdaten anstelle der 2-Jahresdaten bzw. zusätzlich zu den 2-Jahresdaten darzustellen. Die 1-Jahresdaten zeigen einen klaren Nutzen von Infliximab hinsichtlich der im Vorbericht untersuchten Endpunkte schmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke, Schmerz, globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten, Morgensteifigkeit, Fatigue und SF-36: körperliche Gesundheit.

2.3. Angaben zu Abbruchgründen vorhanden

Als weitere Ursache für ein erhöhtes Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird die durchweg fehlende Angabe von Gründen für die in den betrachteten Studienarmen stark unterschiedlichen Abbruchquoten aufgeführt. So z.B. in Abschnitt 5.8.2.2.1:

*"Die Abbruchgründe konnten nicht nachvollzogen werden" [...].
"Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle
Abbruchraten ohne Angabe eines Grundes".*

Genau diese Abbruchgründe werden in den Kapiteln 5.1.2 und 5.1.3 des Studienberichtes detailliert beschrieben. Tabelle 12 ist beispielsweise zu entnehmen, dass im Placebo-Arm 35 Patienten wegen mangelnder Wirksamkeit die Therapie abbrechen, jedoch nur 19 Patienten im bewerteten Infliximab-Arm.

Wir bitten daher, die davon betroffenen Beurteilungen des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene entsprechend zu revidieren.

2.4. Ergänzende Analysen der ATTRACT-Studie beigelegt

Aus den verfügbaren Einzelkomponenten wurde die Anzahl der Patienten mit einer Disease Activity Score(DAS)28-Remission ($DAS28 \leq 2,6$) errechnet. Es zeigt sich hierbei ein signifikantes Ergebnis zugunsten von Infliximab vs. Placebo.

Die von Janssen-Biologics vorgenommenen LOCF-Analysen und Daten können Anlage 3 entnommen werden. Wir bitten, diese zusätzlichen Ergebnisse im Endbericht zu berücksichtigen.

Basierend auf den Veränderungen der Werte des Health Assessment Questionnaire (HAQ) im Vergleich zum Studienstart wurde zudem die Anzahl der Patienten ermittelt, welche nach 102 Wochen eine Verbesserung im HAQ von mindestens 0,22 erreicht hatten. Auch hier zeigt sich ein signifikantes Ergebnis zugunsten von Infliximab vs. Placebo.

Die von Janssen-Biologics vorgenommenen LOCF-Analysen und Daten können Anlage 4 entnommen werden. Wir bitten, diese zusätzlichen Ergebnisse im Endbericht zu berücksichtigen.

3. Daten aus De Filippis et al., 2006, nicht fazitfähig

Für diese monozentrische Studie folgert der Vorbericht Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen unter hohem Verzerrungspotential. Berücksichtigt wurde dabei, dass die Studie unverblindet und die Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie die Gruppenzuteilung unklar war.

Allerdings blieben gravierendere Mängel unberücksichtigt:

- Es ist unklar, ob die Studie überhaupt Einschlusskriterium E5 "Studientyp RCT" erfüllt. Eine Rückfrage beim korrespondierenden Autor, ob die Studie "observational" (Publikation, S. 130) oder "randomisiert" sei, blieb unbeantwortet (Vorbericht, S. 866). Andere einschlägige Quellen fehlen, wie z. B. ein Studienbericht oder ein Ergebnisbericht aus Studienregistern (Vorbericht, S. 43). Einschlusskriterium E5 "Studientyp RCT" kann damit nicht bewertet werden.
- Es ist unklar, wie viele Patienten die Studie wie geplant abschlossen, denn "*a patient withdrew from the study*" (Publikation, S. 131) ist nicht gleichzusetzen mit "*insgesamt war der Anteil der Patienten, die die Studie vorzeitig abgebrochen hatten, mit einem Abbrecher je Behandlungsgruppe gering*" (Vorbericht, S. 490). "*Withdrew*" bezeichnet Patienten, welche nach Randomisierung, aber vor oder während der Gabe von Studienmedikation, ihre Studieneinwilligung zurückzogen. "*Withdrew*" beinhaltet demnach nicht Patienten, bei welchen der Arzt die weitere Teilnahme des Patienten an der Studie abbrach, z. B. wegen unerwünschter Ereignisse; diese Patienten gelten als "*discontinued*". Ihre Zahl allerdings ist unbekannt.

- Es ist unklar, ob die Daten zu den einzelnen patientenberichteten Endpunkten (z. B. schmerzhafte Gelenke, Schmerz und Krankheitsaktivität) einer Prüfung durch das Institut Stand halten könnten, denn in der Publikation fehlen nicht nur sämtliche Angaben zur Anzahl der Patienten an den einzelnen Messzeitpunkten, sondern auch Streuungsmaße und Konfidenzintervalle. Unter diesen Umständen kann nicht eingeschätzt werden, wie viele Patienten an welchem Messzeitpunkt zu welchem Endpunkt beitrugen. Theoretisch könnten Werte aus Woche 54 auf einem (1) Patienten beruhen.
- Der vorgenannte Punkt ist insofern von Bedeutung, als das Institut in einer anderen Nutzenbewertung¹ den Endpunkt "gesundheitsbezogene Lebensqualität" ausschloss ("keine verwertbaren Daten verfügbar"). Dies wurde damit begründet, dass an den jeweiligen Messzeitpunkten angeblich weniger als 70 % der einzuschließenden Patienten Angaben gemacht hätten. Folgerichtig müssten in De Filippis et al., 2006, die Daten zu schmerzhaften Gelenken, zu Schmerz oder zur Krankheitsaktivität ausgeschlossen werden, wenn fünf oder mehr der jeweils 15 Patienten eines Armes keine Angaben gemacht hätten. Diese Überprüfung scheitert jedoch daran, dass die Publikation Informationen zur Zahl der Patienten, die Angaben machten, gar nicht enthält.
- Die Ergebnisse sind derart hochdiskrepanz publiziert, dass die wahren Daten unklar bleiben. Nur zwei Beispiele: Die Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten in den Tabellen 1 und 2 entsprechen nicht ihrer graphischen Darstellung in den Abbildungen 2A und 2B. Gleiches gilt für die Ergebnisse zum HAQ in Tabelle 2 versus Abbildung 3: So wird beispielsweise für die Verbesserung unter Etanercept zu Woche 54 in Tabelle 2 ein Wert von 32,3% angegeben, in Abbildung 3 dagegen von 60%; für die Verbesserung unter Infliximab zu Woche 14 steht in Tabelle 2 ein Wert von 14,1%, in Abbildung 3 dagegen etwa 25%.
- Ergebnisse zur Arzneimittelsicherheit fehlen komplett. Ihre Nicht-Veröffentlichung irritiert. Bezüglich unerwünschter Ereignisse besteht Veröffentlichungspflicht einschließlich einzuhaltender Mindeststandards. Eine Nutzen-Schaden-Abwägung muss scheitern.

Zusammengefasst entzieht sich die Publikation von De Filippis et al., 2006, der Verifizierung zentraler Punkte. Da andere Quellen (Studienbericht; detaillierte Autorenauskunft) fehlen, erachten wir die Ergebnisse ohne vorherige transparente Abklärung mit den Autoren als nicht fazitfähig. Wir bitten, diese Situation im Endbericht offen zu legen und zu bewerten.

4. Bewertung der SWEFOT-Studie

4.1. Balancierte Darstellung der Schäden

Die Beurteilung von Schäden beziehungsweise Nebenwirkungen von Infliximab im Vergleich zu Sulfasalazin + Hydroxychloroquin wird im Vorbericht nur in den für Betrachtungen im Vergleich zu Placebo geeigneten Kategorien vorgenommen, d. h. in Kategorien, die für Biologika bekannte Risiken widerspiegeln wie Infektionen. Um die Risiken im Vergleich zu einer anderen aktiven Therapie wie in SWEFOT ausgewogen zu bewerten, ist es jedoch geboten, gleichermaßen die unter dieser anderen aktiven Therapie typischen Risiken zu berücksichtigen.

So findet im Vorbericht zwar Erwähnung, dass unter Infliximab mehr Infektionen beobachtet wurden. Es bleibt dagegen jedoch gänzlich unberücksichtigt, dass unter der aktiven Vergleichstherapie die für diese typischen Nebenwirkungen auf u. a. Gastrointestinaltrakt (charakteristisch für Hydroxychloroquin)², Nervensystem und Psyche (charakteristisch für Sulfasalazin)³ vermehrt auftraten.

So folgerten die Autoren der Publikation, dass die unerwünschten Ereignisse insgesamt in den beiden Gruppen recht ausgeglichen waren und mit den jeweils bekannten Nebenwirkungen der eingesetzten Arzneimittel übereinstimmten ("Adverse events were balanced fairly well between the two groups and accorded with known adverse events of the drugs used").

Tabelle 269 des Vorberichtes ist daher aus unserer Sicht für eine ausgewogene Berücksichtigung der typischen Nebenwirkungen der Kontrolltherapie zu ergänzen durch Angaben für jeweils eine typische Nebenwirkung der in der Kontrollgruppe eingesetzten Wirkstoffe (van Vollenhofen et al. 2009, Tabelle 3):

- gastrointestinale Nebenwirkungen mit den Zahlenangaben 1 für Infliximab und 15 für die Kontrollgruppe,
- Nebenwirkungen an zentralem und peripherem Nervensystem mit den Zahlenangaben 1 für Infliximab und 6 für die Kontrollgruppe,
- sowie p-Werte für den Gruppenunterschied.

Die Übersicht der Beleglage ist durch entsprechende Bewertungspfeile zu erweitern hinsichtlich gastrointestinaler Nebenwirkungen sowie Nebenwirkungen an zentralem und peripherem Nervensystem.

Nachfolgende Tabelle fasst die typischen Nebenwirkungen aller verglichenen Wirkstoffe unseres Ermessens ausgewogen zusammen.

Intervention	N	Infektionen	Gastrointes- tinale Nebenwirkungen	Nebenwirkungen an zentralem und peripherem Nervensystem
		n	n	n
Infliximab + MTX	128	5	1	1
Sulfasalazin + Hydroxychloroquin + MTX	130	0	15	6

Abschließend weisen wir darauf hin, dass nicht sicher ist, dass die Zahl 5 bei Infektionen unter Infliximab tatsächlich, wie im Vorbericht dargestellt, 5 Patienten entspricht, da die Publikation die Anzahl der Nebenwirkungen angibt anstatt die Anzahl der Patienten mit der jeweiligen Nebenwirkung (die Summe der unerwünschten Ereignisse in Tabelle 3 übersteigt die Zahl der Patienten mit unerwünschten Ereignissen).

4.2. Abweichende Dosierungen der Prüfsubstanzen

Ein der deutschen Zulassung entsprechender Einsatz der in einer Studie verwendeten Wirkstoffe ist Grundvoraussetzung für den Einschluss in die vorliegende Nutzenbewertung. Die Vergleichsgruppe in der SWEFOT-Studie wurde jedoch im ersten Monat mit einer Sulfasalazin-Dosis behandelt, die nicht der deutschen Zulassung entspricht.

In SWEFOT erhielten die Patienten der Vergleichsgruppe nach den Angaben in der Publikation von Beginn an 2 x 1000 mg Sulfasalazin täglich. Die in Deutschland geltende Zulassung für Sulfasalazin gibt jedoch ein langsames Einschleichen im ersten Monat vor, beginnend mit 1 x 500 mg täglich in der ersten Woche. Erst in der vierten Woche erfolgt dann eine Dosierung mit 2 x 1000 mg täglich³.

Die davon deutlich abweichende, in Schweden, dem Land der Studiendurchführung, gültige Zulassung erlaubt hingegen eine Dosissteigerung auf 2 x 1000 mg innerhalb von einer Woche⁴. Diese Abweichung von der deutschen Zulassung wurde beim Einschluss in die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Bei Berücksichtigung der an die Übereinstimmung der Therapien mit der Zulassung in der Nutzenbewertung ansonsten angelegten außerordentlich

stringenten Kriterien dürfte die SWEFOT-Studie daher nicht in die Bewertung eingeschlossen werden.

Wir bitten daher, den Bericht in diesem Punkt zu überprüfen.

Ergänzend möchten wir noch darauf hinweisen, dass in der SWEFOT-Studie auch die Dosierung von Infliximab nicht entsprechend der Zulassung erfolgte. Während die Zulassung eine Dosierung von 3 mg/kg vorgibt, wurde in SWEFOT jeweils auf den nächsten vollen 100-mg-Schritt aufgerundet (van Vollenhoven et al. 2009: "3 mg/kg bodyweight, rounded up to the nearest 100 mg increment").

Die Patienten erhielten damit je nach Körpergewicht bis zu über 4 mg/kg Infliximab (z.B. erhielt ein Patient mit 70 kg 300 mg Infliximab = 4,3 mg/kg). Die Infliximab-Dosis wurde in Tabelle 241 somit nicht korrekt dargestellt.

4.3. Autorenanfrage zu patientenrelevanten Daten

Die Publikation von van Vollenhoven et al. 2009 beschreibt die Wirksamkeitsparameter ACR response und EULAR (DAS) response, die als nicht patientenrelevant eingestufte Parameter keine Berücksichtigung im Vorbericht finden. Die Bewertung beschränkt sich somit auf die Angabe, dass keine Daten vorliegen.

Nach Kapitel 4.2.4. des Berichtsplans sollten Autoren von Publikationen kontaktiert werden, falls Informationen, die einen relevanten Einfluss auf die Bewertung erwarten ließen, den vorliegenden Studiendokumenten nicht oder nur ungenau zu entnehmen waren.

Die SWEFOT-Publikation lässt durchaus auf das Vorliegen von solchen weiteren, für die Bewertung relevanten Informationen schließen. Die Annahme ist deshalb begründet, weil die Parameter ACR Response und EULAR (DAS) Response u. a. anhand der Werte für schmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke, globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten und Schmerz ermittelt werden. Diese Daten müssten den Autoren somit vorliegen. Ebenso enthält die Publikation mit dem HAQ-Wert zu Baseline einen Hinweis auf vorliegende Informationen zur körperlichen Funktion.

Dementsprechend wäre bei einer Autorenanfrage zu SWEFOT der Gewinn von zahlreichen für die Bewertung relevanten Informationen zu erwarten. Nach den Angaben in Anhang J des Vorberichts ist eine solche Autorenanfrage jedoch (noch) nicht erfolgt.

Angesichts der Werte für ACR response und EULAR (DAS) Response ist zum Zeitpunkt 1 Jahr ein Zusatznutzen von Infliximab bezüglich der Parameter schmerzhaftes Gelenke, geschwollene Gelenke, globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten, Schmerz sowie körperliche Funktion zu erwarten.

Wir bitten, diese Daten entsprechend anzufordern und in der Bewertung zu berücksichtigen.

GOLIMUMAB

1. Hinweis auf Nutzen bezüglich der Krankheitsaktivität aus den Studien C0524T06 und JNS012-JPN-03

In der Tabelle 222 „Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten – VAS 100 mm (Golimumab)“ werden für die Studie JNS012-JPN-03 relative Änderungen [%] von 14,59 (Golimumab + MTX) und 13,79 (Placebo + MTX) angegeben. Die relativen Änderungen und der Gruppenunterschied wurden dabei vom IQWiG selbst berechnet. Die Berechnung ist anhand der Werte im Studienbericht, Tabelle 14.2-15 nachvollziehbar (anteilige Verrechnung der Mittelwerte je Studienarm).

Beim Eingang in die Nutzenbewertung wurde jedoch nicht berücksichtigt, dass es sich bei den Werten im Studienbericht nicht um Angaben zur Veränderung des Wertes, sondern zur Verbesserung ("Percent Improvement") handelt.

Entsprechend der Definition (Fußnote d, Tabelle 222) sind die Werte damit im Endbericht negativ darzustellen und sollten korrekt lauten: -14,59 (Golimumab + MTX) und -13,79 (Placebo + MTX). Somit ergibt sich als Gruppenunterschied eine Mittelwertdifferenz von -0,80.

Die Ergebnisse der beiden Studien C0524T06 und JNS012-JPN-03 sind damit gleichgerichtet zugunsten von Golimumab. Hieraus ergibt sich ein Hinweis für einen Nutzen von Golimumab hinsichtlich der globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten.

Wir bitten darum, die Werte der Studie JNS012-JPN-03 und die Beurteilung des Nutzens von Golimumab hinsichtlich der globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten im Endbericht entsprechend zu korrigieren.

2. Standardabweichungen für "Schmerz" und "Krankheitsaktivität" aus der JNS012-JPN-03-Studie direkt ableitbar

Bei der Studie JNS012-JPN-03 wurden für die Endpunkte „Symptomatik der rheumatoiden Arthritis - schmerzhaft Gelenke“ und „Symptomatik der rheumatoiden Arthritis - geschwollenen Gelenke“, entsprechend der Angaben der Fußnoten h der Tabellen 217 und 218, die relativen Änderungen verglichen zu Studienbeginn Mittelwert (MW) und Standardabweichungen (SD) berechnet.

Für die Endpunkte „Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz“ und „Symptomatik der rheumatoiden Arthritis - globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten“ (jeweils VAS 100 mm) wurden, entsprechend der Angaben der Fußnoten in den Tabellen 220 und 222 die relativen Änderungen berechnet. Hierfür wurden jedoch die Standardabweichungen (SD) aus der GO-FORWARD-Studie verwendet, obwohl sich diese ebenfalls aus den vorhandenen Angaben bestimmen lassen.

Wir bitten, die Standardabweichungen (SD) der relativen Änderungen verglichen zu Studienbeginn Mittelwert (MW) für die Endpunkte „Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz“ und „Symptomatik der rheumatoiden Arthritis - globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten“ (jeweils VAS 100 mm) ebenfalls aus der Studie JNS012-JPN-03 heraus zu berechnen. Weiterhin bitten wir, diese bei der Berechnung des 95%-Konfidenzintervalls und p-Wertes des Gruppenunterschieds der Mittelwertsdifferenzen zu verwenden, da sich hieraus Veränderungen des Signifikanzniveaus ergeben können.

3. Soziales Funktionsniveaus aus der GO-FORWARD-Studie exakt zu berechnen

Für einen Nutzen von Golimumab bezüglich des sozialen Funktionsniveaus wurde statt einem Hinweis nur ein Anhaltspunkt festgestellt, da das 95%-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 lag. In diesem Fall lag der obere Wert des 95%-Konfidenzintervalls exakt auf -0,2, es war also der knappste mögliche Grenzfall, der zur Herabstufung der Bewertung führte.

Da der Vorbericht für die absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn in Tabelle 229 auf zwei Nachkommastellen gerundete Zahlen angibt, ist nicht

auszuschließen, dass in der weiteren Berechnung mit diesen gerundeten Zahlen gearbeitet wurde.

Die exakten Angaben aus dem GO-FORWARD Studienbericht (Attachment 3.54 mit zusätzlichen Nachkommastellen) ergeben jedoch eine für Golimumab insgesamt etwas günstigere Ausgangslage als die gerundeten Zahlen: Nach unserem Verständnis der Berechnungen zur Sensitivitätsanalyse ergibt sich unter Verwendung dieser exakten Zahlen als oberer Wert des 95%-Konfidenzintervalls der standardisierten Mittelwertdifferenz ein Wert von -0,2086. Das Konfidenzintervall liegt somit vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2.

Wir bitten daher, die Berechnung der Relevanzbewertung und Sensitivitätsanalyse mit den exakten Angaben aus dem Studienbericht vorzunehmen und die Beurteilung daraufhin ggf. auf einen Hinweis auf einen Nutzen zu ändern.

4. Ergänzende Subgruppen-Analysen der GO-AFTER-Studie beigefügt

Der Vorbericht weist für Golimumab nach Vorbehandlung mit TNFa-Inhibitoren keine berichteten Daten aus, da weniger als 80% des Behandlungsarms mit Golimumab 50 mg, wie von der Zulassung vorgesehen, auch mit MTX behandelt wurden. Entsprechende Subanalysen lagen nicht vor.

Wir haben daraufhin entsprechende Subanalysen direkt beim Studiensponsor erstellen lassen. Die Daten zeigen einen klaren Nutzen von Infliximab hinsichtlich der im Vorbericht untersuchten Endpunkte Remission, schmerzhaftes Gelenke, geschwollene Gelenke, globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten und körperlicher Funktionsstatus (HAQ responder: Verbesserung im HAQ von mindestens 0,22).

Die entsprechenden von Janssen-Biologics vorgenommenen Analysen und Daten können Anlage 5 entnommen werden. Wir bitten darum, diese zusätzlichen Ergebnisse im Endbericht zu berücksichtigen.

WEITERE ANMERKUNGEN

Wir bitten um Prüfung folgender Punkte:

- In Tabelle 260: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Fatigue – VAS 100 mm des Vorberichts sind für Infliximab numerisch schlechtere Werte als unter Placebo aufgeführt. Tatsächlich

sind die Werte aber besser, denn die Vorzeichen der Werte zur relativen Änderung sind vertauscht: Statt 7,7 für Infliximab und -8,1 für Placebo sollten die Werte -7,7 und 8,1 lauten (ATTRACT Studienbericht, Tabelle 9.3.35).

- In Tabelle 258: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Dauer der Morgensteifigkeit in Minuten (Infliximab) des Vorberichts wurden ebenfalls die Vorzeichen der Werte zur relativen Änderung vertauscht: Statt -1,0 für Infliximab und 20,3 für Placebo sollten die Werte 1,0 und -20,3 lauten (ATTRACT Studienbericht, Tabelle 9.3.34).

Aussagekräftiger als die Betrachtung der durchschnittlichen (mean) prozentualen Veränderung dieses stark streuenden Parameters mit extremen Ausreißern wäre zudem die Angabe der medianen prozentualen Veränderung: diese betrug -33,3 unter Placebo und -66,7 unter Infliximab. Dementsprechend bezogen sich auch die Berechnungen der p-Werte in der Publikation auf die medianen Veränderungen und nicht, wie es im Vorbericht erscheint, auf die durchschnittlichen Veränderungen.

- Wir zitieren aus Seite 372 bezüglich der Studien SWEFOT und ATTRACT *"Zu Studienabbrüchen wegen UE lagen aus keiner der Studien Daten vor"*. Dies trifft weder für SWEFOT noch für ATTRACT zu.

Abbildung 2 der SWEFOT-Publikation enthält die gesuchte Angabe: 14 Patienten in der Vergleichsgruppe und 10 Patienten unter Infliximab brachen die Teilnahme wegen eines unerwünschten Ereignisses ab (zudem wegen mangelnder Wirksamkeit 18 in der Vergleichsgruppe und nur 3 unter Infliximab).

Die Angabe "k. A." in Tabelle 268 für Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse n (%) ist damit zu ersetzen durch 10 (7,8)^c für die Infliximab-Gruppe und 14 (10,8)^c für die Kontrollgruppe. Der daraus resultierende p-Wert für den Gruppenunterschied und ein entsprechender Bewertungspfeil in der Übersicht der Beleglage wären zu ergänzen.

Tabelle 35 des Studienberichts zu ATTRACT enthält ebenfalls die o. g. Angaben. Neben der Gesamtzahl der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse sind auch die zum Abbruch führenden unerwünschten Ereignisse gelistet. Bei den Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse (8,1% unter Placebo vs. 10,2% unter Infliximab) sind die unterschiedlichen Beobachtungszeiträume (74,9 Wochen vs. 92,3 Wochen) zu berücksichtigen, welche im wesentlichen auf die Wirkschwäche von Placebo zurückgehen.

Die Angabe "k. A." in Tabelle 268 für Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse n (%) ist damit zu ersetzen durch entsprechende Angaben. Einen Bewertungspfeil in der Übersicht der Beleglage bitten wir entsprechend zu ergänzen.

- Tabelle 22 sowie der darunter folgende Text im Vorbericht geben an, dass die Studie GO-AFTER zu Golimumab bei der Recherche weder in Studienregistern noch bei der bibliographischen Recherche identifiziert wurde. Wir gehen davon aus, dass es sich hier um einen Übertragungsfehler bei der Erstellung des Berichts handelt, da GO-AFTER 2006 wie üblich auf clinicaltrials.gov registriert und im Jahr 2009 voll publiziert wurde (Smolen et al, Lancet. 2009 Jul 18;374(9685):210-21).
- In Tabelle 366 wird das Therapieschema in ATTEST unpräzise beschrieben: für Abatacept und Infliximab wird angegeben "jeweils an Tag 1, 15, 29, 43, 57, 85, 113, 141, 169, 197, 225, 253, 281, 309, 337". Hier wurden die Verabreichungsschemata der beiden Wirkstoffe vermengt. An Tag 29 wurde nur Abatacept und an Tag 43 nur Infliximab verabreicht. Die Folgeangaben gelten dann abwechselnd einmal nur für Abatacept und einmal für beide Wirkstoffe.
- In Tabelle 7 fehlt im Konfidenzintervall zu geschwollenen Gelenken bei der ersten Zahl das Minuszeichen.
- Die Jahreszahl in Tabelle 341 zu De Filippis ist „2006“ statt „1997“.

Anlagen

- 1: ATTRACT-Studie: Erzeugung der Randomisierungssequenz**
- 2: ATTRACT-Studie: Verblindung**
- 3: ATTRACT-Studie: Ergänzende Auswertungen zur DAS28 Remission**
- 4: ATTRACT-Studie: Ergänzende Auswertungen zu den HAQ Respondern**
- 5: GO-AFTER-Studie: Ergänzende Subgruppenanalysen zum Behandlungsarm Golimumab 50 mg + MTX**

Referenzen

-
- ¹Boceprevir. Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/8/#tab/nutzenbewertung>
- ² Fachinformation Quensyl®, Sanofi-Aventis, Juni 2008
- ³ Fachinformation Azulfidine® RA, Pfizer, Mai 2009
- ⁴ Schwedische Fachinformation Salazopyrin® EN, Pfizer, Dezember 2009

**Anlagen
der Stellungnahme der
MSD Sharp & Dohme GmbH
zum**

**Vorbericht A10-01:
„Biotechnologisch hergestellte
Arzneimittel in der Zweitlinientherapie
der rheumatoiden Arthritis“**

Anlagenverzeichnis

Anlage 1:

ATTRACT-Studie:

Erzeugung der Randomisierungssequenz

Anlage 2:

ATTRACT-Studie:

Verblindung

Anlage 3:

ATTRACT-Studie:

**Ergänzende Auswertungen zum Endpunkt DAS28 Remission
zu Woche 54 und 102**

Anlage 4:

ATTRACT-Studie:

Ergänzende Auswertungen zum Endpunkt HAQ zu Woche 102

Anlage 5:

GO-AFTER-Studie:

**Ergänzende Subgruppenanalysen zum Behandlungsarm
Golimumab 50 mg + MTX zu Woche 24**

Anlage 1

MEMO

FROM x TO: Merck & Co., Inc
Tao Fan, Judith Boice, Qiong Li, Gisoo Barnes, Arun Krishna, Shuvayu Sen, Denesh Kumar Chitkara

Janssen Global Services, LLC
Daniel Baker, Timothy A Gathany, Daniel Pettitt, Amir Abbas Tahami Monfared

CC: MSD Germany

SUBJECT: C0168T22 (ATTRACT trial) - Randomization Sequence Generation **DATE:** 20/Jul/2012

Purpose:

The purpose of this memo is to respond to the comments made regarding insufficient generation of randomization sequence in the study C0168T22 (ATTRACT trial). We are providing additional information to establish the fact that the randomization sequence was adequate.

Randomization Method & Treatment Allocation: Patients were randomly assigned by the Randomization Center at PPD Pharmaco. Based on a computer-generated list of random numbers the Randomization Center used an adaptive stratified design with the investigational sites as the strata. Therefore, each patient was assigned to a treatment group such that the number of patients in the five treatment groups was as balanced as possible within each investigational site, while maintaining approximately 80 patients per treatment group.

Patients Assignment to the Study Arms: The Randomization Center at PPD Pharmaco utilized a 24-hour telephone hotline. In order to assign a patient to a group, the pharmacist from the investigational site called this number. The pharmacist was asked for the pharmacist's name and fax number, protocol number, site number, investigator's name, and the patient's initials and date of birth. Based on this information only, the patient was randomly assigned to one of the five treatment groups. Next, the center faxed the randomization assignment to the pharmacist at investigational site.

Anlage 2

MEMO

FROM x TO: Merck & Co., Inc
Tao Fan, Judith Boice, Qiong Li, Gisoo Barnes, Arun Krishna, Shuvayu Sen, Denesh Kumar Chitkara

Janssen Global Services, LLC
Daniel Baker, Timothy A Gathany, Daniel Pettitt, Amir Abbas Tahami Monfared

CC: MSD Germany

SUBJECT: C0168T22 (ATTRACT trial) - Blinding **DATE:** 20/Jul/2012

Purpose:

The purpose of the memo is to respond to the comments in IQWiG preliminary report regarding insufficient blinding in the clinical trial C0168T22 (ATTRACT trial). Within this memo, we provide additional information about blinding procedures in the ATTRACT trial.

As stated by the author, there were 32 infliximab patients still being evaluated at the time of unblinding. We hereby confirm, that for the group of patients receiving infliximab 3 mg/kg every 8 weeks, the respective number of unblinded patients was 9.

Anlage 3

MEMO

FROM x TO: Merck & Co., Inc
Tao Fan, Judith Boice, Qiong Li, Gisoo Barnes, Arun Krishna, Shuvayu Sen, Denesh Kumar Chitkara

Janssen Global Services, LLC
Daniel Baker, Timothy A Gathany, Daniel Pettitt, Amir Abbas Tahami Monfared

CC: MSD Germany

SUBJECT: C0168T22 (ATTRACT trial) - DAS28 remission in wk 54 and wk 102 for placebo and infliximab 3 mg/kg q8w

DATE: 20/Jul/2012

Purpose

The purpose of this memo is to provide data analysis from ATTRACT trial to test the probability of patients who had DAS28 remission at week 54 and week 102 in treatment group of infliximab 3 mg/kg every 8 weeks vs. placebo group after accounting for missing data using the last observation carried forward (LOCF) imputation method.

Results

Patients who still have missing data at week 54 or week 102 post LOCF imputation will be treated as non-remission patients at the respective missing time points. This assumption makes our approach more conservative in nature.

Due to the small sample size 'Fisher's exact Test of independence' were run on all randomized patients to test the probability of having DAS28 remission at week 54, and week 102 in treatment group of infliximab 3 mg/kg every 8 weeks vs. placebo group, respectively. The DAS28 remission was defined as having DAS28 measure <2.6.

The results were summarized in Table 1 including total numbers of patients randomized, odds ratios, 95% confidence intervals, and p-values. As shown in Table 1, patients treated with infliximab 3 mg/kg every 8 weeks were more likely to have DAS28 remission compared to placebo group at week 54, and week 102 with p-values of 0.03 and 0.009, respectively.



Table 1. Odds Ratio and Confidence Interval comparing the infliximab 3 mg/kg every 8 weeks group vs the placebo group at weeks 54 and 102 after applying LOCF imputation method for analyzing missing data

	Total Number of patients randomized	Number of patients with DAS28 Remission	Percentage of patients with DAS28 remission*	Odds Ratio	95% Confidence Interval	p-value vs. placebo
Placebo (ref.)						
At week 54	88	1	1.14			
At week 102	88	2	2.27			
Infliximab 3 mg/kg every 8 weeks						
At week 54	86	7	8.13	7.71	0.93-64.05	0.03
At week 102	86	11	12.8	6.31	1.35 - 29.35	0.009

*Note:

- The percentage of patients with DAS28 remission is calculated using the total number of randomized patients
- Patients with missing values on any variable used (54W and 102W) after applying LOCF the analysis have been assumed to have had no remission to be extremely conservative in our approach
- Within the context of randomized clinical trials last observation carried forward (LOCF) imputation method is commonly used to analyze missing data specifically when the clinical data collected are longitudinal. The method uses the last observed non-missing value to fill in the missing value at a later point in time, thereby making the assumption that the response remains constant from the last observed value. According the EMA guidelines 'Missing data in confirmatory clinical trials', state that single imputation methods like the LOCF only produces unbiased results when under the missing completely at random (MCAR) assumption, but these methods are still appropriate in certain situations when it provides a conservative estimate of the treatment effect.

Anlage 4

MEMO

FROM x TO: Merck & Co., Inc
Tao Fan, Judith Boice, Qiong Li, Gisoo Barnes, Arun Krishna, Shuvayu Sen, Denesh Kumar Chitkara

Janssen Global Services, LLC
Daniel Baker, Timothy A Gathany, Daniel Pettitt, Amir Abbas Tahami Monfared

CC: MSD Germany

SUBJECT: C0168T22 (ATTRACT trial) - Compare the percentage of HAQ responders at wk 54 and wk102, in the infliximab 3 mg/kg every 8 weeks group vs. placebo group **DATE:** 20/Jul/2012

Purpose:

The purpose of this memo is to provide additional data analysis based on study C0168T22 (ATTRACT trial) to compare the percentage of patients who achieved a HAQ response at week 54 and week 102 in the treatment group of infliximab 3 mg/kg every 8 weeks vs. placebo group.

Based on HAQ mean change from baseline data, the responders were defined as having HAQ changes (reduction) ≥ 0.22 . We generated the number of responders and percentage in each treatment group and found that in every treatment group, the percentage of responders is more than the one at placebo group.

Also, logistic regression models were run to test the probability of being a responder in each treatment group vs. placebo group at week 54 (Table 1) and week 102 (Table 2). The results were summarized in the following tables including odds ratios, 95% confidence intervals, and p-values. As it showed in the table that, all treatment groups had significant odds ratio compared to placebo group, indicating a greater opportunity to have a responder from treatment groups than from placebo group at week 54 and week 102.



Table 1. Number of patients who achieved HAQ reduction ≥ 0.22 at the week 54 evaluation visit

		Infliximab					
	Placebo	3 mg/kg q 8 wks	3 mg/kg q 4 wks	10 mg/kg q 8 wks	10 mg/kg q 4 wks	All infliximab regimens	Treatment effect p-value
Pts randomized	88	86	86	87	81	340	
Pts with a HAQ reduction ≥ 0.22 at week 102 (%)	26 (29.1)	49 (57.0)	49 (57.0)	56 (64.4)	49 (60.5)	203 (59.7)	P<.0001
Odds Ratio		3.16	3.16	4.31	3.65		
95% Confidence Interval		1.69- 5.91	1.69- 5.91	2.29- 8.12	1.93- 6.92		
p-value vs. placebo		0.0003	0.0003	<.0001	<.0001		

Table 2. Number of patients who achieved HAQ reduction ≥ 0.22 at the week 102 evaluation visit

		Infliximab					
	Placebo	3 mg/kg q 8 wks	3 mg/kg q 4 wks	10 mg/kg q 8 wks	10 mg/kg q 4 wks	All infliximab regimens	Treatment effect p-value
Pts randomized	88	86	86	87	81	340	
Pts with a HAQ reduction ≥ 0.22 at week 102 (%)	21 (23.9)	43 (50.0)	49 (57.0)	55 (63.2)	41 (50.6)	188 (55.3)	P<.0001
Odds Ratio		3.19	4.22	5.48	3.27		
95% Confidence Interval		1.67- 6.10	2.21- 8.09	2.85- 10.60	1.70- 6.30		
p-value vs. placebo		0.0004	<.0001	<.0001	0.0004		



Anlage 5

MEMO

FROM x TO: Merck & Co., Inc
Tao Fan, Judith Boice, Qiong Li, Gisoo Barnes, Arun Krishna, Shuvayu Sen, Denesh Kumar Chitkara

Janssen Global Services, LLC
Daniel Baker, Timothy A Gathany, Daniel Pettitt, Amir Abbas Tahami Monfared

CC: MSD Germany

SUBJECT: C0524T11 (GO-AFTER trial) - subpopulation analysis for patients treated with golimumab 50 mg in combination with methotrexate and placebo in combination with methotrexate **DATE:** 20/Jul/2012

Purpose:

The purpose of this memo is to respond to IQWiG preliminary report of biologics for Rheumatoid Arthritis, by providing a subgroup analysis of patients treated with golimumab 50 mg in combination with methotrexate (MTX) and placebo in combination with MTX in the clinical trial C0524T11 (GO-AFTER).

The following table summarizes patient-relevant endpoints evaluated in the IQWiG preliminary report.

Table. 24-weeks subpopulation analysis (patients who received golimumab 50 mg combined with methotrexate and placebo combined with methotrexate) in the GO-AFTER trial

Parameter	N Golimumab (baseline/w24) Placebo (baseline/w24)	Baseline mean (SD)	Endpoint week 24	Endpoint week 24 (mean %change from baseline)	Difference of % improvement between golimumab and placebo group Mean, 95% CI and p-value		
DAS 28 remission (<2.6 points)	103	1* [absolute value]	13.6%	N/A	5.45**	1.52; 19.6	0.0093
	107	0 [absolute value]	2.8%	N/A			
TJC	103/98	29.27 (16.60)		- 36.48%	- 49.36%	-72.75%; - 25.98%	0.0001
	107/90	29.841 (18.089)		12.89%			
SJC	103/98	16.79 (10.66)		- 37.05%	- 45.43%	- 70.79%; - 20.06%	0.0009
	107/90	16.97 (11.90)		8.37%			
Pain (VAS)	102/96	6.44 (2.24)		-21.94%	- 59.44%	- 134.9%; 16.05%	0.135
	107/90	6.48 (1.97)		37.5%			
Patient	102/96	6.34 (2.24)		-28.15%	21.88%	48.87%	0.0004

Global Assessment	107/90	6.25 (2.09)		3.74%	- 31.88%	-48.87%; -14.9%	0.0004
	102/98	1.47 (0.62)		-5.76%			
	106/88	1.64 (0.58)		-3.30%	-2.47%	31.9%;27.0%	0.865
HAQ responder	103	NA	48.5%	N/A	1.785**	1.025; 3.109	0.041
	107	NA	34.6%	N/A			
Fatigue	101/97	24.47 (12.03)		41.20%	19.62%	-2.63%; 41.87%	0.08
	106/87	24.64 (10.05)		21.58%			
Work limitation	63/51	0.12 (0.07)		-26.74%	- 14.9%	-43.08%; 13.28%	0.302
	59/43	0.12 (0.07)		-11.84%			
Productivity	101/101	6.25 (2.51)		-8.69%	-26.64%	-60.65%; 7.37%	0.124
	105/105	6.44 (2.32)		17.95%			

1 subject was in DAS28(CRP) remission at baseline with score < 2.6.

** Odds Ratio

A 1.8 Novartis Pharma GmbH

Autoren:

Gauglhofer, Christine

Gogeißl, Martina

Handrock, Renate

Hohmann, Christiane

Kress, Andreas

Riehl, Astrid

Sieder, Christian

Tracik, Ferenc

Wasmuth, Timo

Novartis-Stellungnahme zum IQWiG-Vorbericht A10-01: Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie der rheumatoiden Arthritis

Fazit

Die Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH bezieht sich auf produktübergreifende methodische Aspekte des vorliegenden IQWiG-Vorberichts A10-01. Die zwei Hauptkritikpunkte von Novartis betreffen zum einen den vom IQWiG vorgenommenen Ausschluss von relevanter Evidenz, zum anderen das statistische Vorgehen des IQWiG.

Insgesamt fällt im Vorbericht auf, dass sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene ein Ausschluss von best verfügbarer Evidenz erfolgte. Diese restriktive Vorgehensweise ist im Hinblick auf den Zweck – die Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln - nicht zielführend und widerspricht dem Prinzip der evidenzbasierten Medizin. So wird relevante Evidenz insbesondere aus aktiv vergleichenden Studien oder Monotherapiestudien nicht berücksichtigt. Ebenso ist die vollständige Nichtbeachtung von radiologischen Daten in der Nutzenbewertung fragwürdig. Die vom IQWiG verlangten Endpunkte zu strukturellen Gelenkveränderungen können nicht im Rahmen von Langzeit-RCTs erfasst werden (erst recht nicht in frühen Stadien der rheumatoiden Arthritis). Umso weniger verständlich ist es, dass das IQWiG Registerdaten, die wertvolle Langzeitdaten – sowohl hinsichtlich Langzeitwirksamkeit als auch Langzeitsicherheit - liefern können, kategorisch ausschließt, gleichzeitig aber das Fehlen von Langzeitdaten moniert.

Hinsichtlich des statistischen Vorgehens ist festzustellen, dass die Methodik bezüglich der Heterogenitäts- und Sensitivitätsanalysen sowie die Einschätzungen des IQWiG zur Verletzung des ITT-Prinzips nicht in allen Punkten nachvollzogen werden kann. Insbesondere ist die Einschätzung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene einseitig und für die Responderanalysen nicht ausreichend objektiviert. Die Tatsache, dass hohe Gruppenunterschiede hinsichtlich Therapieabbrüchen und –anpassungen, welche letztendlich auf der überlegenen Wirksamkeit der bDMARDs gegenüber den Kontrollen beruhen, zu einer Abschwächung des Nutzens selbiger Substanzen führen können, zeigt die Schwächen der vom IQWiG angewandten Methodik auf.

1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien

1.1. Zweitlinientherapie

Gemäß Vorbericht soll die Zweitlinientherapie „als Therapie nach Versagen einer Vorbehandlung von der Erstlinientherapie als Therapie von behandlungsnaiven Patienten abgegrenzt werden“ (Vorbericht A10-01, S. 5). Dies wurde im Vorbericht so interpretiert, dass Patienten, die auch mit biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln vorbehandelt waren, in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden. In keiner der vom IQWiG referenzierten Literaturstellen (Vorbericht A10-01, Ref. [5,6,8,12,26-35,36,37]) findet sich eine Auffassung der Zweitlinientherapie dergestalt, wie das IQWiG sie hier anwendet.

Klassischerweise versteht man unter der Zweitlinientherapie in der Rheumatoiden Arthritis die Therapie nach Versagen der Erstlinientherapie mit sDMARDs, aber vor Versagen einer Biologika-Therapie. Bzgl. der Erstlinientherapie herrscht teilweise ein unterschiedliches Verständnis vor. In der Regel wird unter der Erstlinientherapie die Therapie mit sDMARDs verstanden, also die Therapie vor dem Wechsel auf das erste Biologikum. Die EMA fasst den Begriff gemäß der "Guideline on Clinical Investigation of medicinal products other than NSAIDs for treatment of rheumatoid arthritis" [9] enger: Hier wird unter Zweitlinientherapie die Therapie bei Patienten nach MTX-Versagen oder -Intoleranz verstanden.

Auch wenn die Verwendung des Begriffes Zweitlinientherapie in der Literatur nicht einheitlich vorgenommen wird in der Hinsicht, ob die Zweitlinientherapie den erstmaligen Einsatz eines Biologikums bedeutet oder auch bereits den Wechsel auf ein anderes sDMARD nach MTX-Versagen oder -Intoleranz einschließt, so wird in den im Vorbericht referenzierten Literaturstellen nicht die Auffassung vertreten, dass die Zweitlinientherapie auch die Therapie nach Vorbehandlung mit Biologika umfasst.

Die im Vorbericht verwendete Definition trägt somit keinesfalls zu einem einheitlichen Verständnis und einer einheitlichen Verwendung der Begrifflichkeiten bei.

1.2. Ausschluss relevanter Evidenz

1.2.1. Ausschluss von Studien/Studienarmen aufgrund des Zulassungsstatus

Einzelne Studienarme bzw. ganze Studien wurden aufgrund von nicht zulassungskonformer Applikation aus der vorliegenden Nutzenbewertung ausgeschlossen. In einigen Fällen handelte es sich dabei nur um geringfügige Abweichungen von den Vorgaben der Fachinformation, wie beispielsweise das einmalige Abweichen der Applikationsfrequenz von den Angaben in der Fachinformation innerhalb der gesamten Studiendauer (Ausschluss eines Studienarms in einer 12-monatigen Studie, Vorbericht A10-01, Anhang F, S.825; Ausschluss einer 6-monatigen Studie, Vorbericht A10-01, Anhang F, S.825). Hier wäre es angebracht, vor dem Ausschluss der Studien bzw. Studienarme abzuwägen, ob die Auslegung der IQWiG-eigenen Vorgabe, dass „die Anwendung der in den Studien eingesetzten Prüf- und Vergleichsinterventionen im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgen muss“ (Vorbericht A10-01, S.8), hier nicht zu eng gefasst wird und damit relevante Evidenz von vornherein ausgeblendet wird. So erscheint der komplette Ausschluss von Evidenz aufgrund geringfügiger Abweichungen vom Zulassungstext wenig zweckdienlich, besonders in Bereichen, in denen ohnehin ein Mangel an Evidenz besteht (z.B. aktiv vergleichende Studien mit Biologika).

Ein Ausschluss von Studien bzw. Studienarmen wurde auch vorgenommen, wenn das Biologikum in Monotherapie eingesetzt wurde und gleichzeitig keine MTX-Unverträglichkeit dokumentiert wurde. Allerdings ist laut entsprechenden Fachinformationen die Monotherapie nicht nur bei MTX-Unverträglichkeit indiziert, sondern auch, wenn die weitere Behandlung/Therapie mit MTX „nicht sinnvoll ist (Fachinformation Humira® [6])/ unangemessen erscheint (Fachinformation RoActemra® [7])/ ungeeignet ist (Fachinformation Cimzia® [4])/ nicht möglich ist (Fachinformation Enbrel® [5])“. Auch wenn sich der exakte Passus im Wortlaut

zwischen den einzelnen Labeln unterscheidet, so ist auf jeden Fall die MTX-Unverträglichkeit nicht die ausschließliche Voraussetzung für eine Monotherapie mit Biologika.

Das Fehlen eines Belegs für MTX-Unverträglichkeit in der Patientenpopulation einer für die Monotherapie relevanten Studie mit diesen Substanzen kann somit nicht als Ausschlussgrund für selbige gelten.

1.2.2. Ausschluss von Langzeitdaten

Bezüglich des Punktes der Langzeitdaten/ Registerdaten schließen wir uns inhaltlich den Ausführungen in der vfa-Stellungnahme an.

1.2.3. Ausschluss von radiographischen Daten

Im Rahmen des Vorberichts A10-01 werden Daten zu radiographisch nachweisbaren Gelenkschäden wie Erosionen und Gelenkspaltverengungen grundsätzlich in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Dabei können fast alle untersuchten Biologika des IQWiG-Vorberichts Daten zu diesen Aspekten aufweisen, welche auch seitens der Zulassungsbehörden zur Aufnahme in das Anwendungsgebiet in den jeweiligen Fachinformationen geführt haben. Auch in den in zahlreichen Konsensuskonferenzen der OMERACT (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials) in Kooperation mit der ILAR (International League of Associations for Rheumatology) und der WHO (World Health Organization) erarbeiteten Wirksamkeitskriterien für den Erfolg der Therapie gehören Röntgenbilder der Hände und Vorfüße zum „Coreset“ von Outcomeparametern und werden bei allen Basistherapiestudien über ein Jahr oder länger verlangt [11]. Die interdisziplinäre Leitlinie zum Management der frühen RA der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie [12] spricht eindrücklich und in vielfacher Hinsicht der radiologischen Progression in der realen Versorgung bei der Entscheidungsfindung der einzusetzenden therapeutischen Maßnahmen sowie der Beurteilung des Therapieerfolges einen hohen Stellenwert zu (siehe auch Stellungnahme des vfa). Nicht zuletzt wird seitens des IQWiG bestätigt „...dass gerade ein früher Behandlungsbeginn wichtig ist, um Folgen der rheumatoiden Arthritis (RA) positiv beeinflussen zu können“ (Vorbericht A10-01, S. 1). Das IQWiG trifft damit den Kern des von den nationalen und internationalen Fachgesellschaften geforderten „Treat-to-Target“ - Konzepts. Versteifungen, Kontrakturen und Deformitäten – wie vom IQWiG als patientenrelevante Endpunkte gefordert (Vorbericht A10-01, S. 546) – stellen jedoch Endstadien einer Gelenkzerstörung dar und sind daher eher für die Verlaufsdokumentation individueller Patienten außerhalb klinischer Studien geeignet. Abgesehen davon, dass es keine validierten Werteskalen für die Endpunkte Deformitäten, Versteifung, Kontraktur gibt, ist ein kompletter Ausschluss von Daten, welche den Beginn dieser Prozesse bzw. das Voranschreiten oder sogar das komplette Aufhalten der Progression der Gelenkschäden abbilden (radiographische Nullprogression), nicht nachvollziehbar.

Sowohl die EMA als auch die FDA schreiben der Analyse des Effektes eines Therapeutikums auf die radiographisch nachweisbare Progression von Strukturschäden in Zusammenhang mit dem Effekt auf das klinische Ansprechen einen wichtigen Stellenwert bei (aktuell im Bericht der FDA zu Tofacitinib; NDA 203214, 2012, [2]). In der EMA „Guideline on

clinical investigation of medicinal products others than NSAIDs for treatment of RA“ [9] wird die Verhinderung oder Verlangsamung struktureller Gelenkschäden als eines von fünf Zielen in der Behandlung der RA hervorgehoben. Auch die neuen EULAR/ACR Kriterien für die Definition von Remission in RA wurden unter anderem nach der Aussagekraft für eine Verzögerung/Hemmung einer radiologischen Progression selektiert (Felson et al., 2011 [8]), um diesem Effekt Rechnung zu tragen. In einer kürzlich veröffentlichten Studie von Aletaha et al. (2011 [1]) wird mittels Regressionsanalyse ein Zusammenhang zwischen Gelenkspaltverengung und Funktionsverlust (HAQ) hergestellt, der insbesondere für die Knorpelschäden hoch ausfällt, die gut radiographisch nachweisbar sind und ebenfalls auf die Bedeutung von frühen Schäden deuten.

Die Verlaufsdokumentation individueller Patienten bezüglich Versteifungen, Auftreten von Deformitäten und Kontrakturen im Versorgungsalltag ist zweifelsohne essentiell. Hierfür eignen sich jedoch allenfalls Langzeit-Registerdaten, die - wie auch in der vfa-Stellungnahme zum IQWiG-Vorbericht unter dem Punkt Langzeitdaten aufgeführt – auch prinzipiell in die Nutzenbewertung miteinbezogen werden sollten. Dagegen ist die Durchführung randomisierter kontrollierter Studien mit einer Studiendauer von fünf bis zehn und mehr Jahren zur Analyse der Parameter Versteifung, Deformitäten und Kontrakturen bei gleichbleibendem Qualitätsanspruch von RCTs – wie vom IQWiG ausschließlich gefordert – weder ethisch vertretbar noch durchführbar. Daher erachten wir das Vorgehen im Vorbericht der Zweitlinientherapie der RA in Bezug auf die radiographischen Daten als ein Ausblenden relevanter Daten und ein Verzicht auf best verfügbare Evidenz.

Des Weiteren unterstützen wir inhaltlich vollständig die Argumentation des vfa zu diesem Punkt.

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

./.

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

./.

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

4.1. Statistisches Vorgehen

4.1.1. Einschätzung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene

Die Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit sind in Verum- und Kontrollgruppe unterschiedlich. Das IQWiG leitet im Vorbericht A10-01 aus diesen Unterschieden eine inadäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ab, unabhängig davon, wie mit den abbruchbedingt fehlenden Werten umgegangen wurde. Diese Bewertung aber steht im Widerspruch zu der Definition des ITT-Prinzips [10]. Bei geeigneter Fortschreibung der Werte in solchen Fällen

wird das ITT-Prinzip nicht verletzt. Vielmehr führt die Anwendung des ITT-Prinzips zu einer Verminderung von Verzerrung (Verminderung von attrition bias). Im Vorbericht A10-01 wird zudem beschrieben, dass „In allen diesen Fällen [...] das ITT-Prinzip, alle randomisierten Patienten in der Analyse zu berücksichtigen, [...] umgesetzt“ wurde (Vorbericht A10-01, S.16), was den im weiteren Vorbericht getroffenen Aussagen zur Verletzung des ITT-Prinzips zum Teil widerspricht. Die Verzerrung der Behandlungseffekte, die sich möglicherweise aus den hohen Unterschieden in den Abbruchraten zwischen den Gruppen ergeben, sind als sonstige Aspekte, die Verzerrungen verursachen können, einzuordnen.

Bei der Einschätzung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene wurden vom IQWiG im Vorbericht A10-01 lediglich die Raten des Therapieabbruchs bzw. -wechsels wegen Unwirksamkeit berücksichtigt. Die Gruppenunterschiede hierbei sind bedingt durch das Studiendesign (Placebo-kontrollierte Studie) bereits zu erwarten. Allerdings ist eine solche Betrachtung einseitig, denn es gilt, auch die Abbruchraten aufgrund von unerwünschten Ereignissen mit einzubeziehen. Hier sind Unterschiede in Richtung Verum zu erwarten, die der Richtung bei den Therapieabbrüchen bzw. -wechseln entgegenstehen.

Die beobachteten Gruppenunterschiede hinsichtlich Therapieabbrüchen und Therapieanpassungen als Folge fehlender Wirksamkeit sind aufgrund der Wirksamkeit der Prüfintervention im Vergleich zur Kontrolle zu erwarten und werden daher durch das Studiendesign aktiv gefördert. Dieser Effekt ist daher eher als ein weiterer Beleg für die Wirksamkeit der Prüfsubstanzen zu werten; das durch das IQWiG daraus abgeleitete Verzerrungspotential führt im Gegenzug dazu zu einer Abschwächung bzw. Herabstufung des Nutzens. In letzter Konsequenz führt diese Vorgehensweise zu einer Benachteiligung von wirksamen Substanzen, die dem klinischen Benefit im Versorgungsalltag in keinsten Weise Rechnung trägt.

Für die Responderanalysen im Zusammenhang mit dem Endpunkt der Remission wurde ein niedriges Verzerrungspotential auf Endpunktebene angenommen. Das begründet das IQWiG damit, dass es für diesen Endpunkt als unwahrscheinlich anzusehen ist, „dass Patienten, für die eine Therapieanpassung bzw. ein Studienabbruch aufgrund mangelnder Wirksamkeit notwendig war, eine Remission erreicht hätten, wären sie bei der ihnen zugeteilten Therapie geblieben“ (Vorbericht A10-01, S.16). Nach Ansicht des IQWiG stellt das Erreichen der Remission damit also eine hohe Hürde dar. Diese Einschätzung wurde allerdings nicht für die anderen Endpunkte, für die eine Responderanalyse durchgeführt wurde (HAQ, Morgensteifigkeit), übernommen (Vorbericht A10-01, S.16). Hier fehlt eine objektive Begründung für diese Einschätzung des IQWiG.

4.1.2. Umgang mit Heterogenität in Metaanalysen

Zur Einschätzung der Heterogenität in Metaanalysen zog das IQWiG im Vorbericht A10-01 das Heterogenitätsmaß Q heran. Bei einer vorliegenden bedeutsamen Heterogenität ($p < 0,2$) wurde kein gemeinsamer Schätzer berechnet und es wurde im Weiteren auf Heterogenitätsfaktoren untersucht. Dabei wurde nur unzureichend beschrieben, welche Faktoren als Erklärung für die Heterogenität in den jeweiligen Fällen untersucht wurden.

Desweiteren ist das Vorgehen des IQWiG, bei bedeutsamer, aber nicht geklärter Heterogenität zwischen den Studien eine Verschiebung des Effektes in Richtung eines Nulleffekts vorzunehmen (Vorbericht S. 22 unten/ S. 23 oben), um eine homogene Situation für eine Metaanalyse zu konstruieren, als äußerst konservativ einzustufen, eine Begründung für das Vorgehen fehlt.

4.1.3. Durchführung von Sensitivitätsanalysen

Das IQWiG führte Sensitivitätsanalysen durch, wenn es das Verzerrungspotential auf Endpunktebene aufgrund von Unwirksamkeit der Therapie ($\geq 10\%$ Unterschied zwischen den Behandlungsarmen) als hoch bewertete. Das methodische Vorgehen des IQWiG bei der Durchführung der Sensitivitätsanalysen (Vorbericht, Abschnitt 4.4.3, S. 21, ab 3. Paragraph) ergibt sich weder aus dem Berichtsplan (A10-01) noch aus den allgemeinen Methoden des IQWiG (Version 4.0). Aufgrund von fehlenden Literaturbelegen zur Validierung dieses Vorgehens halten wir dieses Vorgehen für fragwürdig.

4.2. Bewertung der Lebensqualität basierend auf EQ-5D

Im Vorbericht bewertet das IQWiG an einer Stelle Studienergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, welche mittels des validierten EQ-5D Fragebogeninstruments erhoben wurde. In seinen Ausführungen bewertet das Institut die vorliegenden Ergebnisse der Auswertung der VAS 20cm und moniert gleichzeitig die fehlenden Daten des zum „EQ-5D gehörenden Single Utility Index“ und konstatiert daraus abschließend, dass „... die Ergebnisse zum EQ-5D aufgrund der fehlenden Ergebnisse zum Single Utility Index insgesamt allerdings nicht einschätzbar“ waren (Vorbericht A10-01, S. 287).

Hierzu sei Folgendes anzumerken: Methodisch ermöglicht der EQ-5D drei verschiedene Auswertungen:

- 1.) Deskriptive Auswertung als health care profile
- 2.) Auswertung der EQ VAS als overall self-rated health status
- 3.) Auswertung des EQ-5D als Index Value.

Im Detail sei hierzu weiter verwiesen auf die EuroQoL Group (EQ-5D-3L User Guide 2011, [3]).

Alle drei Varianten stellen grundsätzlich voneinander unabhängige Auswertungen des EQ-5D dar, die separat voneinander interpretiert werden können. Entsprechend nimmt das IQWiG im vorliegenden Vorbericht eine separate Interpretation der VAS 20cm Ergebnisse auch vor.

Insofern ist die Aussage des IQWiG, dass die Ergebnisse zum EQ-5D „aufgrund der fehlenden Ergebnisse zum Single Utility Index insgesamt allerdings nicht einschätzbar“ (Vorbericht A10-01, S. 287) waren, unverständlich sowie nicht zutreffend.

Literaturverzeichnis

1. Aletaha D, Funovits J, Smolen JS. Physical disability in rheumatoid arthritis is associated with cartilage damage rather than bone destruction. Ann Rheum Dis. 2011 May;70(5):733-9. Epub 2011 Feb 14.
2. ARTHRITIS ADVISORY COMMITTEE MEETING, FDA briefing package, May, 9, 2012. NDA 203214: tofacitinib for the treatment of adult patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis who have had inadequate response to one or more disease-modifying anti-rheumatic drugs.
3. EQ-5D-3L User Guide: Basic information on how to use the EQ-5D-3L instrument. Version 4.0 April 2011. Prepared by Rosalind Rabin, Mandy Oemar, Mark Oppe.
4. Fachinformation, Cimzia® 200 mg Injektionslösung, UCB, Stand Februar 2011
5. Fachinformation, Enbrel® 25 mg Fertigspritze, Pfizer, Stand August 2011
6. Fachinformation, Humira® 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze, Abbott, Stand März 2011
7. Fachinformation, RoActemra® 20 mg/ml, Roche, Stand Juli 2011
8. Felson DT, Smolen JS, Wells G, et al., American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. Ann Rheum Dis. 2011 Mar;70(3):404-13.
9. Guideline on clinical investigation of medicinal products other than NSAIDs for treatment of rheumatoid arthritis. 05 December 2011. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CPMP/EWP/556/95 Rev. 2
10. IQWiG-Glossar, 25.7.2012, https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Glossar.pdf (abgerufen 25.7.2012)
11. Qualitätssicherung in der Rheumatologie. 2. Auflage, Januar 2008 . Herausgeber: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. Kommission für Qualitätssicherung. Kapitel 4, S.173-190.
12. Schneider M, Lelgemann M, Abholz H-H Blumenroth M, Flügge C, Gerken M, Jäniche M, Kunz R, Krüger K, Mau W, Specker C, Zellner M. Interdisziplinäre Leitlinie- Management der frühen rheumatoiden Arthritis. 3. Auflage, 2011.

A 1.9 Pfizer Deutschland GmbH

Autoren:

Leverkus, Friedhelm

Löschmann, Peter-Andreas

Reimann, Thomas

Auftragsnummer:	A10-01
Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie der rheumatoiden Arthritis	
Zusammenfassung Im Vorbericht A10-01 vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen zur Nutzenbewertung (im folgenden Institut) zu „Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie der rheumatoiden Arthritis“ vom 19.06.2012 wird aus Sicht des Instituts die vorhandene Evidenz zu diesem Thema zusammengefasst. Pfizer kann der Einschätzung des Instituts in vielen Punkten nicht folgen und legt die vorhandene Evidenz in der vorliegenden Stellungnahme dar. Systematische Reviews zu Biologika in der Therapie der rheumatoiden Arthritis (RA) zeigen, stark verkürzt zusammengefasst, Belege für den Nutzen aller TNF-Inhibitoren. Für Etanercept (und auch Certolizumab) ergeben sich in manchen Arbeiten Hinweise auf einen Vorteil gegenüber den anderen TNF-Inhibitoren, die insgesamt wiederum etwas wirksamer als die Substanzen mit anderen Wirkungsmechanismen sind. Eine ausführliche Darstellung liegt dieser Stellungnahme als Anlage bei (Schiffner-Rohe, 2012). Die Diskrepanzen zwischen dem Vorbericht A10-01 und den existierenden systematischen Reviews sind einerseits den gewählten Methoden, andererseits aber auch der Auswahl der in die Bewertung eingeschlossenen Studien geschuldet. Die Autoren aller Review-Artikel betonen das weitgehende Fehlen von Studien, in denen die Biologika direkt miteinander verglichen werden (Head-to-Head). Als Konsequenz ziehen die Autoren indirekte Vergleiche (Mixed Treatment Comparisons, MTC) heran, die einen Vergleich zwischen den Biologika ermöglichen, auch wenn direkte Vergleiche zwischen den einzelnen Therapieoptionen fehlen. Wenn man die Studie von deFilippis (2006) herausrechnet, basiert die vorliegende Nutzenbewertung der neun Biologika auf der Auswertung von nur 27 Studien. Damit wird Evidenz, die auch für das Etanercept vorliegt nicht berücksichtigt. Pfizer hat schon in der Stellungnahme zum Berichtsplan darauf hingewiesen, dass die Beschränkung der Bewertung auf Studien deren Dauer ≥ 26 Wochen ist, Etanercept benachteiligt. Die Substanz wurde, wie auch das Infliximab, als erste in den 90iger Jahren des vorigen Jahrhunderts gemäß der geltenden Zulassungsbedingungen entwickelt und zugelassen, die auch kürzere Studiendauern erlaubten und teilweise nicht den Disease Activity Score (DAS) als primären Endpunkt hatten (Punkt 1.6). Durch die Vorgehensweise immer nur die neuesten Guidelines auf die Datenbasis anzuwenden, werden ältere Substanzen systematisch benachteiligt. Hierdurch wird ein Bias in systematische Reviews eingeführt, der später entwickelte Substanzen einseitig bevorzugt. Ein systematischer Review auf Basis von aggregierten Daten hat, insbesondere bei älteren Studien, methodische Herausforderungen, die zum Teil nicht befriedigend gelöst sind. Pfizer hat deshalb Re-Analysen auf Patientendatenniveau durchgeführt. Eine der beiden in die Bewertung einbezogenen Studien (16.0014) sah weder die Erhebung des DAS noch des DAS28 vor. Wir stellen daher zunächst dar, wie der DAS, der DAS28-4 und der DAS28-3 umgerechnet werden können, und dass alle Maße als gleichwertige Zielgrößen für die Beurteilung der Remission herangezogen werden können (Punkt 1.1). Wir haben daher den DAS errechnet und gehen von aus, dass mit diesen Daten der Beleg eines Zusatznutzens von Etanercept bezüglich des Endpunkts Remission erbracht ist. Weiter halten wir es für sachgerecht diese Daten mit den 1-Jahres-Daten der TEMPO-Studie (0881A1-308-EU/AU) meta-analytisch zusammenzufassen und erhalten einen Beleg für einen Zusatznutzen der Kombinationstherapie von Etanercept mit Methotrexat	

gegenüber der Monotherapie mit Methotrexat bezüglich des Endpunkts Remission. Dies ist im Bericht zu berücksichtigen.

Für die Bewertung der Patientenrelevanz der Veränderungen des körperlichen Funktionsstatus (gemessen am HAQ-DI) lagen keine Responderanalysen vor (Studie 16.0014). Diese reichen wir ebenfalls nach und finden einen Beleg für einen Nutzen von Etanercept bezüglich des Endpunkts körperlicher Funktionsstatus (Punkt 1.3).

Pfizer hat die 1-Jahres-Daten der TEMPO-Studie (0881A1-308-EU/AU) und die ½-Jahres-Daten der Studie 16.0014 in einer Meta-Analyse zusammengefasst, um die Aussagesicherheit der Analysen, insbesondere für die Endpunkte Remission und Verbesserung des körperlichen Funktionsstatus, anhand des HAQ-DI zu erhöhen (Punkt 1.4). Für beide Endpunkte zeigen sich statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserungen unter Etanercept. Für diese Endpunkte ergeben sich daher Belege für einen Nutzen von Etanercept.

Die Veränderung der Endpunkte: schmerzhaftes Gelenke, geschwollene Gelenke, globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten, allgemeine Gesundheit, Schmerz und Morgensteifigkeit wurden für die TEMPO-Studie (0881A1-308-EU/AU) ohne Angabe von Streuungsmaßen berichtet. Daher waren die Autoren des Vorberichts A10-01 für die Ermittlung der Signifikanz von Gruppenunterschieden auf eigene approximative Berechnungen angewiesen. Auf Basis der Originaldaten hat Pfizer für die patientenrelevanten Endpunkte die Streuungsmaße berechnet und unter Berücksichtigung der standardisierten Mittelwertdifferenzen signifikante Effekte auf alle Parameter gefunden. Dies ist nach unserer Auffassung im Abschlussbericht zu berücksichtigen.

Die unterschiedlichen Abbruchraten wurden in den Behandlungsgruppen als möglicherweise verzerrend angesehen. Da auf Individuelle Patienten Daten (IPD) nicht zugegriffen werden konnte, mussten Ad-hoc-Verfahren mit zum Teil unrealistischen Annahmen für aggregierte Daten angewandt werden. Pfizer konnte mittels anerkannter publizierter Verfahren Berechnungen auf Patientenebene durchführen und findet für den körperlichen Funktionsstatus der TEMPO-Studie (0881A1-308-EU/AU) einen Beleg für einen Nutzen von Etanercept (Punkt 4.1).

Unter Hinweis auf die Fachinformation wird die Monotherapie mit Etanercept nicht in die Bewertung des Vorberichts A10-01 einbezogen. Dies ist, wie unter Punkt 2.1 dargestellt, unzutreffend. Etanercept ist sowohl als Monotherapie, als auch in Kombination mit Methotrexat zur Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind, indiziert. Pfizer reicht daher Daten von Subgruppenanalysen klinischer Studien nach, die belegen, dass Etanercept bei schwerer, aggressiver und progressiver Rheumatoider Arthritis auch bei Methotrexat-naiven Patienten wirksam ist. Es werden Subgruppen gebildet und ausgewertet, bei denen Etanercept in der Zweitlinientherapie geprüft wurde.

Die Ergebnisse der Analyse der Subgruppe aus der Monotherapiestudie 0881A1-315-JA (Punkt 2.1.6) zeigen, dass, trotz der gegenüber der Gesamtpopulation reduzierten Patientenzahl, zum Studienende statistisch signifikant mehr Patienten unter Etanercept in Remission sind als unter MTX (38,9% gegenüber 4,3%, $p=0,0062$). Dies gilt auch für die Verbesserung der klinischen Symptomatik und ist daher ein Hinweis für einen Nutzen von Etanercept.

Eine entsprechende Subgruppenanalyse der dem Institut vorliegenden COMET-Studie (0881A-908) war aus zeitlichen Gründen nicht möglich, wird aber von Pfizer nachgereicht (Punkt 2.3).

Die Monotherapie mit Etanercept ist gemäß Label auch bei schlechter Wirksamkeit, Kontraindikation oder Unverträglichkeit von Methotrexat indiziert. Für die Nutzbewertung lag die Studie 0881A1-309-EU-AU vor. Diese wurde im Vorbericht A10-01 mit der Begründung nicht berücksichtigt, dass die

Dosis der Kontrollintervention (Sulfasalazin) außerhalb der Zulassung gelegen habe. Das ist unzutreffend und die Studie folgerichtig in die Bewertung einzubeziehen (Punkt 2.2.1). Das Ergebnis unserer Subgruppenanalyse in dieser Patientenpopulation zeigt einen Nutzen bezüglich aller patientenrelevanten Endpunkte.

Unabhängig von den Einschlusskriterien der Monotherapiestudien, ist davon auszugehen, dass es keinen Unterschied in dem ermittelten Nutzen bei der Monotherapie mit Etanercept bei Patienten mit einer Unverträglichkeit von Methotrexat im Vergleich zu solchen ohne eine entsprechende Unverträglichkeit gibt. Damit ist die Verwertung dieser Studienergebnisse für die Beurteilung des Nutzens von Etanercept durchaus sinnvoll und angebracht. In der Monotherapiestudie 0881A1-315-JA wurden Etanercept und Methotrexat geprüft. Bei allen geprüften Endpunkte DAS28 Remission, schmerzhaftes Gelenke, geschwollene Gelenke, globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten, allgemeine Gesundheit, Schmerz und Morgensteifigkeit war Etanercept nach 52 Wochen Methotrexat signifikant überlegen (Punkt 2.2.2).

Einen Beleg für einen Nutzen der Monotherapie ergibt sich auch bei der gemeinsamen Auswertung der Studien 0881A1-309-EU/AU und 0881A1-315-JA (Punkt 2.2.2).

Die radiologische Nullprogression, d. h. die Abwesenheit von Veränderungen des knöchernen Skeletts im Beobachtungszeitraum wird trotz der Darstellung im Bericht nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Unter Punkt 4.2 legen wir dar, weshalb wir diese Einschätzung nicht teilen können und unter Punkt 4.3 zeigen wir Belege für den Zusatznutzen von Etanercept bezüglich dieses Endpunkts.

Anders als im Vorbericht A10-01 darstellt, ist die Evidenzlage zur Langzeitsicherheit, -verträglichkeit und auch -wirksamkeit der Biologika ausgezeichnet. Pfizer stellt unter den Punkten 3.1, 3.2 und 3.3 die verfügbaren Daten und Quellen zusammen.

Die zusammenfassende graphische Darstellung der Evidenzlage (Punkt 4.4) halten wir für wissenschaftlich irreführend. Für den Bericht ist eine geeignete Form zu wählen. Weiter halten wir die Dokumentation der gewählten Verfahren für „eigene Berechnungen“ ebenso für nicht ausreichend wie die Referenzierung der Datenquellen.

Schließlich halten wir die Arbeit von deFilippis (2006) für derartig wenig überzeugend, dass sie selbst als Randbemerkung in der Darstellung ungeeignet ist (Punkt 4.6).

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

Inhalt

1	Bewertung und Interpretation der im Vorbericht A10-01 eingeschlossenen Studien.....	6
1.1	Interpretation der unterschiedlichen Berechnungsmethoden des Disease Activity Score (DAS)	7
1.2	Berücksichtigung von zusätzlichen Daten zum DAS28 für die Studie 16.0014.....	9
1.3	Nachauswertung des HAQ-DI für Studie 16.0014.....	11
1.4	Meta-Analysen der 1-Jahres-Daten der TEMPO-Studie (0881A1-308-EU/AU) und der ½-Jahres-Daten der Studie 16.0014.....	12
1.5	Bewertung der Relevanz von erreichten Gruppenunterschieden durch die Therapie mit Etanercept.....	14
1.6	Vergleichbarkeit und Selektion der Studien	16
2	Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht A10-01 nicht genannten, relevanten Studien	18
2.1	Nicht-Berücksichtigung der Evidenz zur Monotherapie von Etanercept.....	19
2.1.1	Historie der Zulassung von Etanercept	19
2.1.2	Berücksichtigung von Änderungen im Zulassungsstatus	20
2.1.3	Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis.....	20
2.1.4	Definition von Patienten mit einer schweren, aktiven und progressiven Rheumatoiden Arthritis.....	21
2.1.5	Monotherapie mit Etanercept bei Patienten mit einer schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis.....	22
2.1.6	Studiendaten zur Monotherapie mit Etanercept bei Methotrexat naiven Patienten mit einer schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis	22
2.2	Monotherapie mit Etanercept bei schlechter Wirksamkeit, Kontraindikation oder Unverträglichkeit von Methotrexat	25
2.2.1	Studiendaten zur Monotherapie mit Etanercept bei Kontraindikation oder Unverträglichkeit von Methotrexat	25
2.2.2	Berücksichtigung weiterer Studiendaten zur Monotherapie mit Etanercept zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit einer Unverträglichkeit von Methotrexat	27
2.3	Berücksichtigung der Methotrexat-naiven Kombinationstherapie bei Patienten mit schwerer, aktiver und progressiver rheumatoider Arthritis.....	31
3	Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen, einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität,.....	32
3.1	Langzeit-Studiendaten für Etanercept.....	33
3.2	Daten aus offenen Extensionstudien zu Etanercept.....	35
3.3	Registerdaten für die Bewertung der Biologika.....	37
3.3.1	Ergebnisse der Registerdaten für Etanercept und andere Biologika	38

4	Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung.	43
4.1	Verfahren zur Sensitivitätsanalyse bei ungleich hoher Abbruchrate aufgrund von Unwirksamkeit	44
4.2	Anerkennung der radiologischen Nullprogression als patientenrelevanter Endpunkt	52
4.3	Hemmung der radiologischen Progression durch Etanercept.....	55
4.4	Graphische Darstellung der Evidenzlage für die verschiedenen bewerteten Substanzen	57
4.5	Fehlende Transparenz in der Darstellung der Vorgehensweise für „eigene Berechnungen“	58
4.6	Interpretation der direkten Vergleichsstudie von Etanercept und Infliximab (deFilippis 2006)	59
5	Anlagen	60
5.1	Anlage: Referenzen	60
5.2	Anlage: Nachberechnung des DAS28 für die Studie 16.0014	67
5.3	Anlage: Fallzahlschätzung zur Überprüfung einer Überlegenheit von Kombinationstherapie versus Monotherapie bezüglich des DAS28 für die Studie 16.0014.....	68
5.4	Anlage: Powerschätzung zur Überprüfung einer Überlegenheit von Kombinationstherapie versus Monotherapie bezüglich des DAS28 für die Studie 16.0014	69
5.5	Anlage: Meta-Analyse der Studien 16.0014 und TEMPO-Studie (0881A1-308-EU/AU) hinsichtlich der Remission auf Basis des DAS28	70
5.6	Anlage: Meta-Analyse der Studien 16.0014 und der TEMPO-Studie (0881A1-308-EU/AU) hinsichtlich des Response auf Basis des HAQ-DI	71
5.7	Anlage: Studienbeschreibung der Studie deFilippis (2006)	72
5.8	Anlage: aktuelle Fachinformation für Etanercept (Enbrel®); Stand August 2011	74
5.9	Anlage: Fachinformation für Etanercept (Enbrel®); Stand März 2005.....	87
5.10	Anlage: Patientenrelevante Endpunkte im Zeitverlauf (TEMPO-Studie (0881A1-308-EU/AU))	97
5.11	Anlage: Meta-Analyse der Resultate der Studie 16.0014 und der Jahresresultate der TEMPO-Studie (0881A1-308-EU/AU)	101
5.12	Anlage: Re-Analyse Etanercept Monotherapie – High Risk Patienten bzw. Patienten mit Intoleranz gegenüber MTX	106
5.13	Anlage: SAS-Code.....	119
5.14	Anlage: V1 – vertraulicher Studienbericht (Clinical Study Report) der 0881A1-315-JA (B1801002) Studie.....	122

1 Bewertung und Interpretation der im Vorbericht A10-01 eingeschlossenen Studien

- Interpretation der unterschiedlichen Berechnungsmethoden des Disease Activity Score (DAS);
- Berücksichtigung von zusätzlichen Daten zum DAS28 für die Studie 16.0014;
- Nachauswertung des HAQ-DI für Studie 16.0014;
- Meta-Analysen der 1-Jahres-Daten der Tempo Studie (0881A1-308-EU/AU) und der ½ Jahres-Daten der Studie 16.0014;
- Bewertung der Relevanz von erreichten Gruppenunterschieden durch die Therapie mit Etanercept;
- Vergleichbarkeit und Selektion der Studien

1.1 Interpretation der unterschiedlichen Berechnungsmethoden des Disease Activity Score (DAS)

Im Vorbericht A10-01 werden für die Evaluierung der Remission gemäß Tabelle 14 folgende Zielgrößen anerkannt: ACR100, ACR Remission, DAS28 (CRP) < 2,6, DAS28 (ESR) < 2,6 und Pinals-Kriterien. Neben den hier aufgeführten DAS28 Kriterien gibt es zur Evaluation der Remission die ursprünglichen DAS Kriterien, die ebenfalls als Zielgröße zugelassen werden sollten, da diese alle Aspekte des DAS28 enthalten. Der DAS28 kann sowohl unter Berücksichtigung von 4 (DAS28-4) respektive 3 (DAS28-3) Kriterien errechnet werden, wobei beide Berechnungsmethoden die gleiche Effektivität zur Beurteilung der Remission aufweisen.

Der Disease Activity Score (DAS) und seine modifizierte Version, der DAS28, sind ein von der EULAR (European League Against Rheumatism) entwickeltes und validiertes System zur quantitativen Beurteilung des Krankheitszustandes und -fortschritts einer rheumatoiden Arthritis (RA). DAS und DAS28 werden mit einer Formel errechnet, in die die Anzahl druckschmerzhafter Gelenke, die Zahl der geschwollenen Gelenke, die Erythrozytensedimentationsrate (ESR) und Einschätzungen des Krankheitszustandes/Aktivität der Krankheit durch den Patienten eingehen. Sie werden sowohl in der Patientenversorgung als auch in der klinischen Forschung eingesetzt.

Der DAS wurde ursprünglich als ein Index, bestehend aus dem Ritchie Articular Index (RAI, Reichweite, 0-78), der Anzahl geschwollener Gelenke (jeweils Messung an 44 von der EULAR definierten Gelenken, Bereich 0-44), der ESR und den Einschätzungen des Krankheitszustandes/Aktivität der Krankheit durch den Patienten mittels einer Visuellen Analogskala (VAS) von 0-100, im Jahr 1983 etabliert. Der DAS hat eine kontinuierliche Skala von 0 bis 10 und entspricht bei einer Population von Patienten mit einer RA in der Regel einer Gauß-Verteilung. Die Krankheitsaktivität kann anhand des DAS in niedrig ($\text{DAS} \leq 2,4$), mäßig ($2,4 < \text{DAS} \leq 3,7$), oder hoch ($\text{DAS} > 3,7$) eingeteilt werden. Ein DAS von weniger als 1,6 entspricht den Kriterien einer Remission der American Rheumatism Association (ARA) (Fransen und van Riel, 2009).

Table 1

Computation of the disease activity score

Disease activity score (four variables) =

$$\text{DAS-4} = 0.53938 \cdot \sqrt{(\text{Ritchie})} + 0.06465 \cdot (\text{swollen joints}) + 0.330 \cdot \ln(\text{ESR}) + 0.00722 \cdot (\text{GH})$$

Disease activity score (three variables) =

$$\text{DAS-3} = 0.53938 \cdot \sqrt{(\text{Ritchie})} + 0.06465 \cdot (\text{swollen joints}) + 0.330 \cdot \ln(\text{ESR}) + 0.224$$

Abbreviations: DAS, Disease Activity Score; ESR, erythrocyte sedimentation rate; GH, general health; Ritchie, Ritchie articular index; swollen joints, 44 swollen joint count.

Aus dem DAS wurde der DAS28 entwickelt, der auf Basis einer geringeren Anzahl von 28 Gelenken (Finger-, Hand-, Ellenbogen-, Schulter- und Kniegelenke) berechnet wird. Aufgrund der reduzierten Anzahl der berücksichtigten Gelenke und der Verwendung einer nicht abgestuften Beurteilung dieser Gelenke, ist der DAS28 leichter zu ermitteln (Fransen und van Riel, 2009).

Table 2

Computation of the modified disease activity scores using 28 joint counts

Modified disease activity score (four variables) =

$$\text{DAS28-4} = 0.56 \cdot \sqrt{(\text{TJC28})} + 0.28 \cdot \sqrt{(\text{SJC28})} + 0.70 \cdot \ln(\text{ESR}) + 0.014 \cdot (\text{General Health})$$

Modified disease activity score (three variables) =

$$\text{DAS28-3} = [0.56 \cdot \sqrt{(\text{TJC28})} + 0.28 \cdot \sqrt{(\text{SJC28})} + 0.70 \cdot \ln(\text{ESR})] 1.08 + 0.16$$

Ein direkter Vergleich der DAS und DAS28-Werte ist nicht möglich. Da jedoch der DAS alle Informationen zur Ermittlung des DAS28 enthält, lassen sich die Werte mithilfe einer Formel umrechnen: $\text{DAS28} = (1.072 \times \text{DAS}) + 0.938$ (van Gestel et al., 1998).

Wie in Table 2 oben dargestellt, gibt es zwei Methoden zur Berechnung des DAS28. Zum einen werden die Anzahl druckschmerzhafter Gelenke, die Zahl der geschwollenen Gelenke, die Erythrozytensedimentationsrate (ESR) und Einschätzungen des Krankheitszustandes/Aktivität der Krankheit durch den Patienten berücksichtigt (DAS28-4). Eine einfachere Variante ist der DAS28-3 der lediglich die Anzahl druckschmerzhafter Gelenke, die Zahl der geschwollenen Gelenke und die Erythrozytensedimentationsrate (ESR) berücksichtigt.

Balsa et al. verglichen anhand der EMECAR-Kohorte die Remissionskriterien und deren Sensitivität und Spezifität der beiden DAS28-Varianten mit den ACR-Remissionskriterien. Beide DAS-Varianten (DAS28-4 und DAS28-3) zeigten bei der Beurteilung der Krankheitsaktivität eine hohe Korrelation ($r = 0.95$, $p < 0.0001$). Die Receiver Operating Characteristic (ROC) – Kurven zur Unterscheidung der Patienten in Remission und Nicht-Remission unterschieden sich kaum (Balsa et al., 2004). Die Autoren schlussfolgern, dass die geringe Gewichtung der Einschätzungen des Krankheitszustandes/Aktivität der Krankheit durch den Patienten bei der Berechnung des DAS28-4 eine starke Korrelation des DAS28-4 mit dem DAS28-3 bewirkt. Da die Beurteilung des Krankheitszustandes (Remission) mit Hilfe des DAS28-4 und DAS28-3 im Vergleich zu ACR-Kriterien gut und gleichwertig war, können beide Systeme verwendet werden, um den Krankheitszustand bei RA-Patienten mit der gleichen Effektivität zu beurteilen (Balsa et al., 2004).

Daher sind der DAS, der DAS28-4 und der DAS28-3 als gleichwertige Zielgrößen für die Beurteilung der Remission zu betrachten.

1.2 Berücksichtigung von zusätzlichen Daten zum DAS28 für die Studie 16.0014

Wie im Vorbericht A10-01 erwähnt (S. 38), hat Pfizer am 14.11.2011 „ergänzende Berechnungen zu bereits vollständig übermittelten Studienberichten“ angeboten. Diese Analysen wurden, offensichtlich aufgrund des fortgeschrittenen Projektablaufs, nicht mehr berücksichtigt und werden daher nunmehr nachgereicht.

Im Studienplan für die Studie 16.0014 war weder eine Erhebung des DAS noch des DAS28 vorgesehen, da diese zum Zeitpunkt der Studiendurchführung noch nicht allgemein etabliert und durch die Zulassungsbehörden gefordert waren (Food and Drug Administration, 1988).

Um dennoch Aussagen zur Remission zu ermöglichen, haben wir auf Basis der Originaldaten die Remission auf Basis des DAS28 post hoc berechnet (Anlage 5.2).

Die Odds Ratio zum Therapievergleich auf Basis des neu berechneten DAS28 ist dabei nicht statistisch signifikant. Dies ist der Tatsache geschuldet, dass die Studie nicht auf den Nachweis einer Überlegenheit der Kombinationstherapie von Etanercept mit Methotrexat gegenüber einer Methotrexat Monotherapie gepowert war – vielmehr war die Berechnung des Parameters per se nicht geplant und wurde für die Nutzenbewertung post hoc berechnet. Eine Fallzahlschätzung ergab, dass auf Grundlage der 2:1-Randomisierung der Studie insgesamt n=459 Patienten (306 Verum, 153 Placebo) erforderlich gewesen wäre, um eine Signifikanz nachweisen zu können (siehe Anlage 5.3). In die Studie wurden allerdings nur n=89 Patienten eingeschlossen. Demzufolge ist der Nachweis einer statistischen Signifikanz nur mit einer Power von ca. 30% möglich (siehe Anlage 5.4). Das Fehlen eines signifikanten Nachweises ist daher nicht verwunderlich.

Dennoch dient die Re-Analyse der DAS28-Werte dazu, einen Beleg für die Überlegenheit der Kombinationstherapie mit Etanercept im Vergleich zur Monotherapie mit Methotrexat zu erbringen.

Das Methodenpapier des Institutes sieht folgende Kategorisierung für die Sicherheit eines Zusatznutzens vor:

Tabelle 2: Anforderungen an die Aussagen zur Beleglage

Aussage	Anforderung		
	Anzahl der Studien	Ergebnissicherheit	Effekt
Beleg	≥ 2	mehrheitlich hoch	„gleichgerichtet“ ^a
Hinweis	≥ 2	mehrheitlich mäßig	„gleichgerichtet“ ^a
	1	hoch	statistisch signifikant
Anhaltspunkt	≥ 2	mehrheitlich gering	„gleichgerichtet“ ^a
	1	mäßig	statistisch signifikant
^a : Zur Erläuterung des Begriffs: siehe Text.			

(Quelle: IQWiG Methodenpapier 4.0 vom 23.09.2011, S. 38)

Die Ergebnissicherheit der beiden vorliegenden Studien (160014 und TEMPO-Studie (0881A1-308-EU/AU)) ist „mehrheitlich hoch“. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde für beide Studien vom Institut selbst im Vorbericht A10-01 als „niedrig“ eingestuft (s.S.266). Auch das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wurde als „niedrig“ eingeschätzt (s.S.267). Die quantitative Zusammenfassung der beiden Studien in einer Meta-Analyse war möglich und sinnvoll, da die

TEMPO-Studien (0881A1-308-EU/AU) und 16.0014 konsistente Ergebnisse hatten: Die Punktschätzer für die Odds Ratio lagen bei 2,57 (16.0014) bzw. 2,90 (TEMPO-Studie (0881A1-308-EU/AU)) und der durchgeführte Heterogenitätstest ($p=0,86$; $I^2=0\%$) wies auf eine homogene Datenlage hin. ‚Gleichgerichtete Effekte‘ sind gefordert, um aus zwei Studien mit hoher Ergebnissicherheit Belege ableiten zu können. Diese Forderung ist durch die sinnvolle Zusammenfassbarkeit der Effektschätzer in einer Meta-Analyse und das statistisch signifikante Ergebnis des Gesamtschätzers für den Endpunkt Remission auf Basis des DAS28 erfüllt (Meta-Analyse DAS28; REM: OR [95% KI]: 2,95 [1,94, 4,49]; $p<0,0001$ (siehe Anlage 5.5).

Demnach liegt ein Beleg für einen Zusatznutzen hinsichtlich des Endpunkts Remission vor.

Darüber hinaus ist die meta-analytische Zusammenfassung dieser Studien (16.0014 und TEMPO-Studie (0881A1-308-EU/AU)) durchaus angebracht (Vorbericht A10-01 S. 266). Dem Institut lagen neben den im Vorbericht A10-01 zitierten 3-Jahres-Daten zusätzlich die Ergebnisse der TEMPO-Studie (0881A1-308-EU/AU) nach einem Jahr und nach zwei Jahren vor. Im Vorbericht A10-01 (S. 266) lässt sich keine Erklärung finden, warum nur die Studienergebnisse aus Jahr drei berücksichtigt wurden. Für eine Gegenüberstellung der Evidenz zum Zusatznutzen einzelner Biologika (in Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat) versus Methotrexat wäre die Verwendung der 1-Jahres-Daten naheliegender.

Bei der Bewertung anderer Wirkstoffe, bei denen die Studiendauer insgesamt nur 1 Jahr betrug, wurden Daten aus ½-Jahres-Studien und 1-Jahres-Studien im Vorbericht A10-01 meta-analytisch zusammengefasst (z.B. Remission bei Abatacept, Vorbericht A10-01 S. 61/62; Schmerzhafte Gelenke bei Adalimumab, Vorbericht A10-01 S. 130; VAS bei Tocilizumab, Vorbericht A10-01 S. 445; 47) Daher haben wir die Meta-Analyse für die Remission anhand des DAS28 im Rahmen dieser Stellungnahme durchgeführt. Die Ergebnisse finden sich in der Anlage 5.5. Gemäß dieser Analyse beträgt der Effektschätzer (Odds Ratio) 2,95 [1,94; 4,49], $p<0,0001$ und ist damit signifikant.

Auch dies belegt den Zusatznutzen der Kombinationstherapie von Etanercept mit Methotrexat gegenüber der Monotherapie mit Methotrexat bezüglich des Endpunkts Remission. Die nachgereichten Daten sind daher bei der Beurteilung von Etanercept zu berücksichtigen.

1.3 Nachauswertung des HAQ-DI für Studie 16.0014

Dem Institut lagen für die Bewertung der Patientenrelevanz der Veränderungen des körperlichen Funktionsstatus (gemessen am HAQ-DI) zur Studie 16.0014 keine Responderanalysen zum validierten Schwellenwert (Verbesserung um $\leq -0,22$) vor (siehe Vorbericht A10-01 S. 284), die Pfizer hier nachreicht.

Auf der Grundlage der individuellen Patientendaten wurden post hoc die Responderaten zum Schwellenwert $\leq -0,22$ ermittelt.

Studie Gruppe	Skala	N	Patienten mit Response (Änderung $\leq -0,22$)	
			N (%)	Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert
16.0014	HAQ-DI			
Etanercept + MTX		59	44 (74,6)	OR: 5,07
Placebo + MTX		30	11 (36,7)	[1,97; 13,05]; p = 0,0008

Die Verbesserung des körperlichen Funktionsstatus der Patienten unter Etanercept, gemessen am HAQ-DI, ist somit auch für die Studie 16.0014 signifikant und klinisch relevant.

Von einer Meta-Analyse der Ergebnisse des HAQ-DI nach einem ½ (16.0014) respektive 1 Jahr (TEMPO-Studie (0881A1-308-EU/AU)) wurde aufgrund der hohen Heterogenität der Studienergebnisse Abstand genommen. Die Effekte waren allerdings gleichgerichtet und zudem waren die Ergebnisse beider Studien statistisch signifikant zugunsten von Etanercept (Anlage 5.6).

Somit ergibt sich hieraus ein Beleg für einen Nutzen von Etanercept bezüglich des Endpunkts körperlicher Funktionsstatus. Die nachgereichten Daten sind daher bei der Beurteilung von Etanercept zu berücksichtigen.

1.4 Meta-Analysen der 1-Jahres-Daten der TEMPO-Studie (0881A1-308-EU/AU) und der ½-Jahres-Daten der Studie 16.0014

Mit dem Hinweis auf die unterschiedlichen Studiendauern der TEMPO-Studie (0881A1-308-EU/AU) (3 Jahre) und der Studie 16.0014 (½ Jahr) wird im Vorbericht A10-01 von einer meta-analytischen Zusammenfassung der beiden Studien abgesehen. Pfizer hat daher die 1-Jahres-Daten der TEMPO-Studie (0881A1-308-EU/AU) und die ½-Jahres-Daten der Studie 16.0014 meta-analytisch ausgewertet.

Dem Institut lagen neben den im Vorbericht A10-01 zitierten 3-Jahres-Daten zusätzlich die Ergebnisse der TEMPO-Studie (0881A1-308-EU/AU) nach einem Jahr und nach zwei Jahren vor. Im Vorbericht A10-01 lässt sich keine Erklärung finden, warum nur die Studienergebnisse aus Jahr drei berücksichtigt wurden. Da auch für andere Wirkstoffe Studien mit Studiendauern von einem Jahr bzw. einem halben Jahr gepoolt wurden, hat Pfizer im Rahmen dieser Stellungnahme eine Zusammenfassung der Studie 16.0014 und der 1-Jahres-Daten der TEMPO-Studie (0881A1-308-EU/AU) durchgeführt. Die vollständigen Ergebnisse finden sich in der Anlage 5.10.

Mit einigen Ausnahmen wiesen die Resultate der beiden Studien eine beträchtliche Heterogenität auf. Ausnahmen bildeten die Ergebnisse zur Remission und zum körperlichen Funktionsstatus (HAQ-DI). Hier war eine meta-analytische Zusammenfassung der Studien möglich. Die Heterogenität der Studienresultate ist vermutlich auf die Zusammensetzung der Patientenpopulation (z.B. Vorbehandlung) zurückzuführen. Die Effekte in der Kontrollgruppe waren in der TEMPO-Studie (0881A1-308-EU/AU) höher als in der Studie 16.0014.

Hinsichtlich aller Endpunkte zum Erreichen einer Remission, zur Verbesserung der Symptomatik sowie zur Verbesserung des körperlichen Funktionsstatus ließ sich aufgrund gleichgerichteter jeweils statistisch signifikanter Ergebnisse ein Nutzen von Etanercept belegen. Die Responderanalysen für den HAQ-DI für die TEMPO-Studie (0881A1-308-EU/AU) waren für alle betrachteten Schwellenwerte (Änderung $<-0,22$, bzw. $<-0,5$ oder $<-0,8$) signifikant. Die entsprechenden Sensitivitätsanalysen gemäß IQWiG-Vorgabe waren für die beiden strengeren Responsekriterien ebenfalls signifikant und zeigten somit die Robustheit der Ergebnisse auch in einem „worst case setting“.

Abbildung: Meta-Analyse für den Endpunkt Remission (DAS28 $<2,6$)

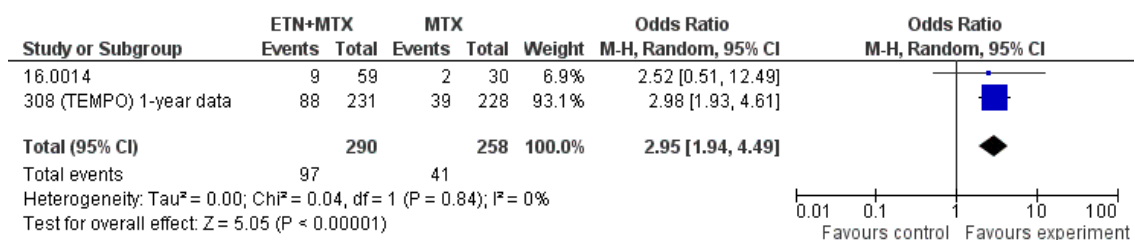
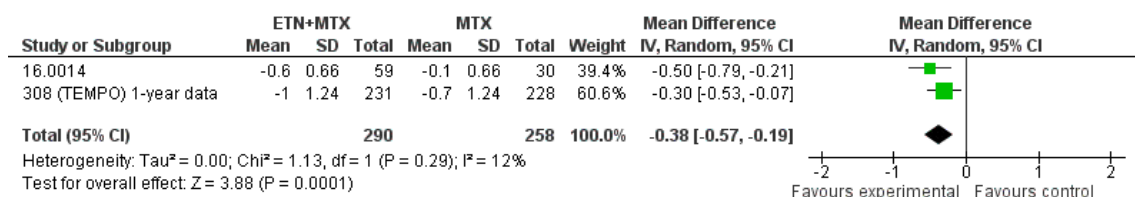


Abbildung: Meta-Analyse für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus – Absolute HAQ-Änderungen



Die meta-analytische Betrachtung der 1-Jahres-Daten der TEMPO-Studie (0881A1-308-EU/AU) und der ½-Jahres-Daten der Studie 16.0014 erhöht die Aussagesicherheit der Analysen, insbesondere für die Endpunkte Remission und Verbesserung des körperlichen Funktionsstatus anhand des HAQ-DI. Für beide Endpunkte zeigen sich statistisch signifikante unter Etanercept. Für diese Endpunkte ergeben sich Belege für einen Nutzen von Etanercept. Die nachgereichten Daten sind daher bei der Beurteilung von Etanercept zu berücksichtigen.

1.5 Bewertung der Relevanz von erreichten Gruppenunterschieden durch die Therapie mit Etanercept

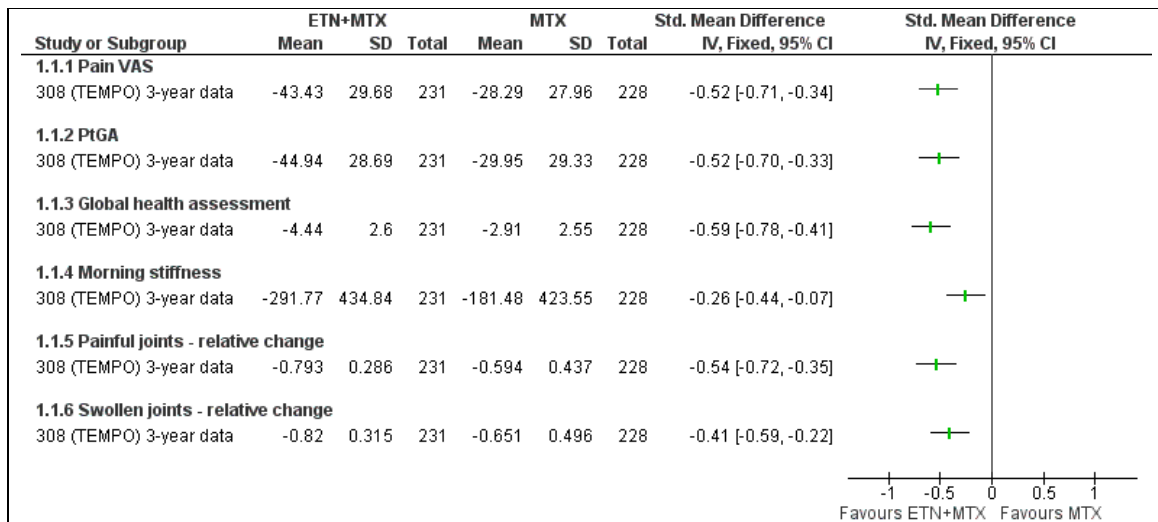
Die Angaben zur Veränderung der Endpunkte im Studienverlauf wurden für die TEMPO-Studie (0881A1-308-EU/AU) ohne Angabe von Streuungsmaßen berichtet. Daher waren die Autoren des Vorberichts A10-01 für die Ermittlung der Relevanz von Gruppenunterschieden auf eigene approximative Berechnungen angewiesen. Auf Basis der Originaldaten hat Pfizer für die patientenrelevanten Endpunkte die Streuungsmaße berechnet.

Für die Originaldaten wurde die Differenz zwischen Baseline- und End Of Study (EOS)-Werten berechnet. Diese Werte wurden mit einem ANCOVA-Modell analysiert. Als Kovariate wurde neben der Behandlung der Baseline-Wert betrachtet. Für alle Parameter konnte signifikante Behandlungseffekte festgestellt werden.

Parameter	N	Gruppe	Wert bei Studienbeginn (BL)	Wert bei Studienende (EOS)	Änderung verglichen zu BL	Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95%-KI]; p-Wert *
Schmerzhafte Gelenke	231	ETN + MTX	34,38 (14,94)	7,95 (12,51)	-26,44 (14,85) <i>Relative Änderung: -0,793 (0,286)</i>	-5,43 [-7,65; -3,20]; p < 0,0001
	228	PLA + MTX	33,18 (13,46)	12,96 (13,67)	-20,22 (15,77) <i>Relative Änderung: -0,595 (0,437)</i>	
Geschwollene Gelenke	231	ETN + MTX	22,15 (11,42)	3,74 (6,87)	-18,41 (12,32) <i>Relative Änderung: -0,820 (0,315)</i>	-3,79 [-5,32; -2,26]; p < 0,0001
	228	PLA + MTX	22,65 (10,78)	7,64 (10,13)	-15,02 (12,03) <i>Relative Änderung: -0,651 (0,496)</i>	
Globale Einschätzung der KA durch den Patienten	231	ETN + MTX	69,44 (19,33)	24,50 (22,34)	-44,94 (28,69)	-13,76 [-18,07; -9,45]; p<0,0001
	228	PLA + MTX	68,00 (20,54)	38,04 (25,02)	-29,95 (29,33)	
Allgemeine Gesundheit	231	ETN + MTX	7,16 (1,72)	2,72 (2,25)	-4,44 (2,60)	-1,35 [-1,77; -0,9273]; p<0,0001
	228	PLA + MTX	6,89 (1,72)	3,99 (2,47)	-2,91 (2,55)	
Schmerz	231	ETN + MTX	67,41 (21,40)	23,97 (22,88)	-43,43 (29,68)	-13,48 [-17,84; -9,12]; P<0,0001
	228	PLA + MTX	65,29 (20,52)	37,00 (25,27)	-28,29 (27,96)	
Morgensteifigkeit	231	ETN + MTX	337,39 (424,63)	45,93 (146,52)	-291,77 (434,84)	-96,10 [-140,71; -51,49]; p<0,0001
	228	PLA + MTX	320,70 (422,20)	139,22 (327,86)	-181,48 (423,55)	

* Kovarianzanalyse mit Baseline-Wert als Kovariate

Zur Bewertung der klinischen Relevanz wurde im Vorbericht A10-01 Hedges' g angewandt. Pfizer sieht dies nicht als sachgerecht an. Die standardisierten Mittelwertdifferenzen und ihre 95% Konfidenzintervalle wurden berechnet. Die Analyse zeigt, dass alle Konfidenzintervalle, mit Ausnahme der Morgensteifigkeit, vollständig unterhalb der Irrelevanzgrenze von Hedges' g den Cut Off des Hedges' g von 0,2 erreichen.



Der Vorbericht A10-01 kommt aufgrund der approximativen Berechnungen in zahlreichen Endpunkten zu dem Ergebnis, dass der beobachtete Gruppenunterschied nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs, definiert anhand des Hedges' $g > 0,2$ liegt. Diese Aussage ist unter Berücksichtigung der standardisierten Mittelwertdifferenzen auf Basis der Originaldaten so nicht zutreffend und ist daher zu korrigieren.

1.6 Vergleichbarkeit und Selektion der Studien

Pfizer geht davon aus, dass für die Nutzenbewertung das bestmögliche und sinnvolle Evidenzniveau genutzt werden soll. Etanercept wurde in Deutschland als erstes Biologikum zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis im Jahre 2000 auf der Grundlage von Studiendaten gemäß der Anforderungen der Zulassungsbehörden zugelassen. Auch wenn sich diese Anforderung seitdem verändert haben, sollten frühere Zulassungsbedingungen ebenfalls Berücksichtigung finden. Für Etanercept bedeutet das in besonderem Maße, dass umfangreiche Evidenz nicht berücksichtigt wurde

In der Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan (siehe „Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan“, S. 18f, unter https://www.iqwig.de/download/A10-01_DWA-Berichtsplan_Biologika_Zweitlinientherapie_bei_rheumatoider_Arthritis.pdf) wird ausführlich die Studiendauer der berücksichtigten Studien diskutiert, die für den Einschluss von RCT in die Nutzenbewertung auf 6 Monate festgelegt wurde. Als ein Grund dafür wird angegeben, dass die EMA und die FDA eine Studiendauer von mindestens 6 Monaten fordern. Es wird dort ebenfalls auf unsere Stellungnahme hingewiesen, dass Etanercept bereits zugelassen war, als die EMA-Richtlinien im Jahre 2003 veröffentlicht wurden. Die Zulassungsstudien und weitere RCT wurden also gemäß der davor geltenden und den damaligen Wissensstand widerspiegelnden EMA – Richtlinien häufig kürzer als 6 Monate durchgeführt. Durch diese Festsetzung fallen mehrere RCT zu Etanercept mit 3- bzw. 4-monatiger Studiendauer aus der Bewertung (16.004, (Moreland et al., 1997); 16.0029, (Weisman et al., 2007); 16.0036, (Keystone et al., 2004); 408-AP, Emery 2008) (Emery et al., 2008a)).

Möglicherweise sind Studien mit einer Studiendauer von weniger als 6 Monaten ergebnisunsicherer als länger dauernde Studien. Es dürfte aber für das Gesamtbild einer Substanz ergebnisunsicherer zu sein, Ergebnisse von Studien mit kürzerer Laufzeit als 6 Monate vollständig aus der Bewertung auszuschließen, anstatt diese z.B. mit dem Hinweis auf mögliche Ergebnisunsicherheiten aufgrund einer kürzeren Studiendauer in die Bewertung einfließen zu lassen. Ein Beleg dafür, dass die Ergebnisunsicherheit bei Berücksichtigung von Studien mit kürzerer Laufzeit eher kleiner werden würde, ist darin zu sehen, dass die Ergebnisse aus den Studien mit kürzerer Behandlungsdauer bezüglich Remission, schmerzhafter und geschwollener Gelenke sowie Morgensteifigkeit den Ergebnissen der eingeschlossenen Studie gleichgerichtet sind.

Dies scheint besonders auffällig für die vergleichende Beleglage der unterschiedlichen Biologika, wie aus Tabelle 364 des Vorberichtes A10-01 ersichtlich. Die Biologika Etanercept und Infliximab, die bereits im Jahr 2000 zugelassen waren und deren Studienprogramme zur Zulassung in den 90er Jahren durchgeführt wurden, liefern gemäß Tabelle 364 des Vorberichts A10-01 wegen der oben aufgeführten Gründe Hinweise für Zusatznutzen, aber keine Belege. Zudem suggeriert Abbildung 2 eine schlechtere Datenlage für Etanercept als für die anderen untersuchten Biologika, da lediglich 2 Studien Berücksichtigung fanden. Dies ist jedoch irreführend, da Etanercept mit über 4500 wissenschaftlichen Publikationen, die bei PubMed gelistet sind, ganz im Gegenteil zu einer der am besten untersuchten Biologika für die Therapie der rheumatoiden Arthritis gehört.

Um eine möglichst vollständige Beurteilung entsprechend dem Grundsatz der evidenzbasierten Medizin zu gewährleisten und Verzerrungen zu vermeiden, ist alle verfügbare Evidenz unter Berücksichtigung der Zulassungshistorie in die Bewertung mit einzubeziehen.

2 Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht A10-01 nicht genannten, relevanten Studien

- Nicht-Berücksichtigung der Evidenz zur Monotherapie von Etanercept
- Monotherapie mit Etanercept bei schlechter Wirksamkeit, Kontraindikation oder Unverträglichkeit von Methotrexat
- Fehlende Berücksichtigung der Methotrexat-naiven Kombinationstherapie bei Patienten mit schwerer, aktiver und progressiver rheumatoider Arthritis

2.1 Nicht-Berücksichtigung der Evidenz zur Monotherapie von Etanercept

Im Vorbericht A10-01 wird davon ausgegangen, dass die „Anwendung der im vorliegenden Bericht untersuchten bDMARDs [] laut Fachinformationen und nach Rücksprache mit den verantwortlichen Zulassungsbehörden nur in Kombination mit Methotrexat zugelassen,, [sei]. „Die Wirkstoffe Adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept und Tocilizumab können laut Fachinformationen zwar als Monotherapie gegeben werden, aber nur nach oder bei Methotrexat-Unverträglichkeit“. Diese Darstellung ist im Hinblick auf Etanercept unzutreffend.

2.1.1 Historie der Zulassung von Etanercept

Die Zulassung von Etanercept wurde am 13. Oktober 1998 beantragt und nach der „positive opinion“ des CHMP vom 18. November 1999 am 3. Februar 2000 durch die europäische Kommission erteilt. Initial wurde Etanercept zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit aktiver rheumatoider Arthritis, die auf DMARD unzureichend ansprechen und zur Behandlung von Kindern im Alter von 4 – 17 Jahren mit aktiver polyartikulärer juveniler chronischer Arthritis, die unzureichend auf eine Methotrexat-Behandlung angesprochen haben oder eine Methotrexat-Behandlung nicht vertragen.

Die Zulassung wurde am 6. Februar 2002 erweitert auf die Behandlung schwerer, aktiver und progressiver Formen der rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind. Bei dieser Patientenpopulation verlangsamt Etanercept die radiologische Progression der durch die Krankheit hervorgerufenen strukturellen Schädigungen (Bathon et al., 2000; Genovese et al., 2002; Genovese et al., 2005).

Am 10. Mai 2004 wurde die Zulassung um die Kombinationstherapie mit Methotrexat zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis erweitert (Klareskog et al., 2004; van der Heijde et al., 2006; van der Heijde et al., 2007; Wyeth Pharma GmbH, 2005) (siehe auch Anlage 5.9).

Gemäß der aktuellen Fachinformation (8/2011) ist die Gabe von Etanercept in folgenden Fällen indiziert (Pfizer Pharma GmbH, 2011b; Pfizer Pharma GmbH, 2011a):

- Enbrel® ist **in Kombination mit Methotrexat** zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen indiziert, wenn das Ansprechen auf Basistherapeutika, einschließlich Methotrexat (sofern nicht kontraindiziert), unzureichend ist.
- Enbrel® kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat oder wenn eine Fortsetzung der Behandlung mit Methotrexat nicht möglich ist, als **Monotherapie** angewendet werden.
- Enbrel® ist ebenfalls indiziert zur Behandlung der schweren, aktiven und progressiven Rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind.
- Enbrel® reduziert als **Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat** das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.

Etanercept wurde zur Monotherapie entwickelt und zugelassen. Diese Zulassung wurde dann später um die Kombination mit Methotrexat erweitert. Entsprechend dieser Entwicklung wird in der Fachinformation für Etanercept (Enbrel®) heute klar zwischen der Gabe von „Enbrel in Kombination

mit Methotrexat“, „Enbrel als Monotherapie“ und „Enbrel“, was den Einsatz als Mono- oder Kombinationstherapie einschließt unterschieden. Sowohl die Monotherapie als auch die Kombination mit Methotrexat können das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen reduzieren und verbessern die körperliche Funktionsfähigkeit.

2.1.2 Berücksichtigung von Änderungen im Zulassungsstatus

Änderungen im Zulassungsstatus wurden bei der Nutzenbewertung jedoch nur dann berücksichtigt, wenn diese im Projektverlauf eingetreten sind. Die Kriterien für den Studieneinschluss seien „gegebenenfalls an die neuen Zulassungsbedingungen anzupassen“ (siehe Vorbericht A10-01, S. 10). Um Verzerrungen zu vermeiden, muss Gleiches auch für Änderungen im Zulassungsstatus vor Projektstart gelten.

Im Vorbericht A10-01 sind die Änderungen im Zulassungsstatus von Etanercept komplett außer Acht gelassen worden, was im Ergebnis dazu führte, dass insgesamt nur 2 Studien berücksichtigt wurden. Eine umfassende Beurteilung der Studienlage ist im Fall von Etanercept nur unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus möglich, da die Studien naturgemäß immer nur für das jeweils gültige Label durchgeführt wurden. Es ist daher auch ein entsprechender Vermerk im Methodenteil des Vorberichts A10-01 für Änderungen des Zulassungsstatus vor Projektstart aufzunehmen.

2.1.3 Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis

Das früher übliche Schema einer langsamen, bzw. stufenweisen Eskalation der medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis ist in den letzten Jahren weiterentwickelt worden hin zu einer Strategie, die von Beginn an eine Kontrolle der Krankheitsaktivität – also Remission – zum Ziel hat. Der frühzeitige Beginn einer solchen Therapie mit krankheitsmodifizierenden Substanzen (DMARD) und eine rasche Kontrolle der Krankheitsaktivität sind entscheidend für die weitere Prognose (siehe Ref 52: Machold KP, et al. *Very recent onset arthritis--clinical, laboratory, and radiological findings during the first year of disease. J Rheumatol* 2002;29(0315-162; 11):2278-87. und Ref 17: Emery P. *Therapeutic approaches for early rheumatoid arthritis. How early? How aggressive? Br J Rheumatol* 1995;34 Suppl 2:87-90. In: *Interdisziplinäre Leitlinie: Management der frühen rheumatoiden Arthritis* (Schneider et al., 2011)). Zur Vermeidung bzw. Begrenzung von irreversibler Gelenkzerstörung und von Funktionsverlust sollte daher der möglichst frühe Einsatz systemischer krankheitsmodifizierender Therapie erfolgen. Das Ziel ist die Krankheitsremission, dokumentiert über eine dauerhaft kontrollierte Krankheitsaktivität oder anhand der ACR/EULAR-Remissionskriterien. Dies bedeutet in den meisten Fällen eine Kombinationsbehandlung mit Arzneimitteln verschiedener Substanzgruppen. Hierdurch können sich nicht nur unmittelbar entzündungsbedingte Veränderungen (Schmerz, Schwellung) bessern, sondern in der Regel auch destruierende Prozesse mittelfristig deutlich verlangsamen und im optimalen Falle stoppen. So geben auch die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) folgendes an: „Das Ziel der Behandlung der RA ist es, die Erkrankung in eine dauerhafte Remission zu bringen. Individuelle Besonderheiten (z.B. Kontraindikationen gegen Basistherapeutika, hohe Krankheitsprogression) können einen früheren (< 2 Basistherapeutika, < 6 Monate) Einsatz von TNF-Blockern erforderlich machen“ (Schneider et al., 2011). In der Praxis kann die Umsetzung dieser Leitlinie im individuellen Fall den möglichst frühzeitigen Einsatz eines TNF-Inhibitors in Mono- oder Kombinationstherapie rechtfertigen.

Gemäß der Leitlinien und der aktuellen Fachinformation ist Etanercept daher sowohl als

Monotherapie als auch in Kombination mit Methotrexat zur Behandlung der schweren, aktiven und progressiven Rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind indiziert.

2.1.4 Definition von Patienten mit einer schweren, aktiven und progressiven Rheumatoiden Arthritis

Der Schweregrad der rheumatoiden Arthritis ist variabel. Einige Patienten haben einen deutlich schwereren Verlauf, bei dem schon nach wenigen Jahren Gelenkzerstörungen auftreten. Diese Patienten bedürfen einer sofortigen und intensiven Therapie. Es wurden verschiedene biologische Marker und klinische Indikatoren identifiziert, welche einen schnellen aggressiven radiographischen Verlauf (Rapid Radiographic Progression, RRP) prognostizieren (Emery et al., 2008b).

Die RRP wird folgendermaßen definiert (Emery et al., 2008b; Visser et al., 2010)

- Anstieg von ≥ 5 Punkten im van der Heijde Sharp Score nach 1 Jahr

Weiterhin gelten folgende Prädiktoren für die RRP als signifikant (Emery et al., 2008b; Visser et al., 2010):

- Erosionen bei Behandlungsbeginn (Visser et al., 2010)
- Rheumafaktor (RF) und/oder Anti citrullinated peptide antibodies (ACPA) positiv (Visser et al., 2010)
- Hoher CRP oder hohe ESR (Visser et al., 2010)
- Hohe Krankheitsaktivität (Emery et al., 2008b)

In der Arbeit von Breedveld et al. über die PREMIER-Studie mit Adalimumab wurden Patienten identifiziert, welche einen aggressiven Verlauf der RA aufwiesen. Sie zeichneten sich durch einen hohen Rheumafaktortiter und bereits sichtbare Erosionen im Röntgenbild aus. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass diese Patienten von einer Kombinationstherapie mit einem TNF-Inhibitoren profitieren (Breedveld et al., 2006).

Um das Risiko einer schneller radiologischen Progression vorhersagen zu können, wurden verschiedene Risikomodelle entwickelt und publiziert.

In der Arbeit von Vastesaeger et al. wurde ein Risikomodell für RRP für zwei Infliximab-Studien entwickelt. In der ASPIRE-Studie wurden Methotrexat-naive Patienten mit einer frühen rheumatoiden Arthritis (Krankheitsdauer 3 Monate bis 3 Jahre) randomisiert mit Methotrexat oder Methotrexat in Kombination mit Infliximab behandelt. Bei Patienten mit diagnostizierter rheumatoiden Arthritis, 18 geschwollenen Gelenken, CRP von 7mg/dl und Rheumafaktor von 380 U/ml unter Methotrexat-Monotherapie liegt das Risiko für eine RRP bei 47% (95%CI 36-59%) und in der Kombination mit Infliximab das Risiko bei 14% (95%CI 9-20%) (Vastesaeger et al., 2009).

In der ATTRACT-Studie wurden Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis unter stabiler Behandlung (Methotrexat $\geq 12,5$ mg/Woche) randomisiert mit Methotrexat oder Methotrexat in Kombination mit Infliximab behandelt. Hier liegt das Risiko für RRP bei 58% (95%CI 38-76%) für die Methotrexat-Monotherapie und 22% (95%CI 13-33%) für die Kombination mit Infliximab (Vastesaeger et al., 2009).

Die Arbeit von Visser et al beschreibt ebenfalls ein Risikomodell für RRP bei Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis. Bei dem Modell A erhielten Patienten initial Methotrexat als Monotherapie. Bei positiven RF und ACPA zusammen mit hohen CRP ≥ 35 mg/l und hohen Erosionsscore ≥ 4 liegt das

Risiko einer RRP bei 78%. Unter der gleichen Konstellation bei initialer Behandlung mit Infliximab (Modell B) liegt das Risiko einer RRP bei 34%. Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass bei Vorliegen der Prädiktoren (RF+, ACPA+, hohes CRP und Erosionen) durch die Behandlung mit Methotrexat alleine, im Gegensatz zur Therapie mit Biologika, bei der Mehrheit der Patienten ein aggressiver Krankheitsverlauf nicht verhindert wird (Visser et al., 2010).

2.1.5 Monotherapie mit Etanercept bei Patienten mit einer schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis

Wie oben dargestellt ist Etanercept für die Therapie der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis zur Monotherapie von Patienten, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind, zugelassen.

In der Arbeit von Spencer-Green et al. wurde Etanercept bei Patienten mit einer frühen aktiven rheumatoiden Arthritis, die vorher nicht mit Methotrexat behandelt wurden untersucht und es wurde gezeigt, dass Etanercept als Monotherapie die Krankheitsaktivität bei Patienten mit früher und aktiver rheumatoider Arthritis schnell und effektiv verbessert. Die Anzahl der Patienten ohne eine radiologische Progression war unter Etanercept-Monotherapie signifikant größer als unter Methotrexat ($p < 0,001$). Zudem war die Verschlechterung des Sharp Scores signifikant unterschiedlich ($p = 0,110$) (Spencer-Green, 2000).

Die Subanalyse der Patienten mit einer schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis aus einer erst kürzlich abgeschlossenen Studie aus Japan (0881A1-315-JA) werden weiter unten dargestellt. Insgesamt belegen diese Daten die gute Wirksamkeit von Etanercept bei dieser Patientengruppe.

Pfizer reicht Daten von Subgruppenanalysen einer klinischen Studien nach, um zu zeigen, dass Etanercept bei schwerer, aggressiver und progressiver rheumatoider Arthritis auch bei Methotrexat-naiven Patienten *einen großen Nutzen hat*.

2.1.6 Studiendaten zur Monotherapie mit Etanercept bei Methotrexat naiven Patienten mit einer schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis

Da die dem Institut vorliegenden Studien zur Monotherapie von Etanercept sich nicht auf den Einsatz bei Methotrexat naiven Patienten mit schwerer, aktiver und progressiver rheumatoider Arthritis beschränken, wurde eine Subgruppenanalyse der verfügbaren Datenlage durchgeführt. Für alle Studien wurde gemäß folgender Selektionskriterien die im folgenden dargestellte Subgruppe der Methotrexat naiven Patienten mit einer schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis analysiert (zur Ableitung der Kriterien siehe 2.1.4):

- DAS28 > 5,1 oder DAS > 3,7 (Schwere, aktive RA)
- Anti-CCP positiv und/oder RF positiv
- CRP ≥ 2 mg/dl
- Mindestens 1 Erosion zu Studienbeginn
- Keine Methotrexat Vorbehandlung

Um dem Forschungsauftrag des Instituts nach der Bewertung der Biologika in der Zweitlinientherapie zu folgen, wurde die Subgruppe weiter eingeschränkt auf Patienten, die mit mindestens einem DMARD vorbehandelt wurden (siehe Vorbericht A10-01, S. 5).

Demnach liegen für die Bewertung von Etanercept in der Monotherapie bei Methotrexat naiven

Patienten mit einer schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis eine Subgruppenauswertungen der 0881A1-315-JA Studien vor.

0881A1-315-JA

Die Studie 0881A1-315-JA war zum Zeitpunkt der Stufe II der Datenanfrage des Instituts noch nicht abgeschlossen.

Eine kurze Beschreibung des Studiendesigns und der Ergebnisse der gesamten Studienpopulation ist im nächsten Abschnitt zu finden. Hier werden ausschließlich die Resultate der Subpopulation beschrieben. Anhand der oben genannten Kriterien wurde aus der Studienpopulation eine Subgruppe von 41 Patienten extrahiert, die dem aktuellen Zulassungsstatus von Etanercept entspricht und relevant für die vorliegende Fragestellung ist (Etanercept n=18, Methotrexat n=23).

Trotz der gegenüber der Gesamtpopulation reduzierten Patientenzahl in dieser Subgruppenanalyse waren zum Studienende statistisch signifikant mehr Patienten unter Etanercept in Remission als unter Methotrexat (38,9% gegenüber 4,3%, $p=0,0062$). Auch hinsichtlich der Verbesserung der Symptomatik der Erkrankung zeigten sich statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserungen unter Etanercept.

Parameter	N	Gruppe	Wert bei Studienbeginn (BL)	Wert bei Studienende (EOS)	Verbesserung verglichen zu BL	Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI] ; p-Wert
Schmerzhafte Gelenke	18	ETN	12,78 (5,75)	3,61 (4,60)	-12,66 (1,67)	MWD: -31,9 [-54,86;-8,96]; 0,0077
	23	MTX	15,17 (15,17)	7,70 (7,23)	-9,21 (1,47)	
Geschwollene Gelenke	18	ETN	12,78 (5,75)	3,61 (4,60)	-75,61 (10,52)	35,9 [-64,46,-7,34]; 0,0151
	23	MTX	15,17 (9,43)	7,70 (7,73)	-39,72 (9,29)	
Schmerz	18	ETN	64,11 (16,89)	25,00 (27,28)	62,29 (9,88)	-42,7 [-69,54,-15,85]; 0,0026
	23	MTX	59,17 (16,87)	46,43 (25,76)	-19,60 (8,73)	
Allgemeine Gesundheit	18	ETN	67,50 (17,94)	27,39 (27,89)	-58,94 (9,42)	-36,4 (12,61) [-61,88,-10,83]; 0,0064
	23	MTX	63,96 (17,22)	47,00 (25,41)	-22,59 (8,33)	
PtGA	18	ETN	7,00 (1,75)	3,11 (2,32)	-53,58 (9,52)	38,4 [-64,25,-12,50]; 0,0047
	23	MTX	6,43 (1,80)	5,00 (2,15)	-15,21 (8,41)	
Morgensteifigkeit	18	ETN			-257,80 (69,86)	-229,7 [-418,63,-40,74]; 0,0185
	23	MTX			-28,12 (61,79)	
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	18	ETN	1,35 (0,68)	0,69 (0,92)	-62,08 (15,86)	-54,9 (21,21) [-97,78,-11,92]; 0,0137
	23	MTX	1,24 (0,68)	1,01 (0,68)	-7,22 (14,03)	
mTSS	18	ETN	39,50 (35,77)	28,28 (57,72)	28,28 (57,72)	p=0,0126
	23	MTX	38,17 (25,98)	73,74 (89,26)	73,74 (89,26)	

Die Ergebnisse der Re-Analyse patientenrelevanter Endpunkte dieser Monotherapie studie basierend auf der Gruppe der Patienten mit einer schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis sind in Anlage 5.12 zu finden. Darüber hinaus findet sich dort auch die Darstellung der beiden Monotherapie studien (Risikopatienten/Patienten mit MTX Intoleranz) in einem Forest-Plot.

Für Patienten mit einer schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis ist auf der Basis der Studie 0881A1-315-JA der Nutzen von Etanercept nachgewiesen.

Meta-Analyse Monotherapiestudien

Die Ergebnisse für die Etanercept Monotherapie wurden im Rahmen einer Meta-Analyse zusammengefasst (siehe Anlage 5.12). Die Therapiesituationen, in denen eine Monotherapie mit Etanercept eingesetzt werden kann sind

- a) bei Methotrexat naiven Patienten mit einer schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis oder
- b) bei schlechter Wirksamkeit, Kontraindikation oder Unverträglichkeit von Methotrexat.

Für jede Therapiesituation lag eine Studie für die Auswertung vor. Aufgrund der homogenen Datenlage wurden die Ergebnisse beider Therapiesituationen zusammengefasst.

Ergebnisse:

Remission

Die Meta-Analyse zeigte, dass auch in der Monotherapie mit Etanercept ein statistisch signifikant größerer Anteil an Patienten zum Ende der Behandlungszeit (nach 52 bzw. 104 Wochen) eine Remission erreicht als unter der Vergleichsbehandlung, MTX bzw. SSZ (OR: 11,70 [2,01; 68,05]; $p=0,006$).

Symptomatik der rheumatoiden Arthritis

Die Meta-Analyse zeigte auch hinsichtlich der Symptomatik der RA statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserungen durch die Etanercept Monotherapie.

Parameter	Meta-Analyse MWD (IV, REM) [95%-KI]
Schmerzhaftes Gelenke (relative Änderung)	-39,03 [-54,37, -23,70]; $p<0,00001$; $I^2=0\%$ (SMD: -1,13 [-1,55, -0,71])
Geschwollene Gelenke (relative Änderung)	-35,19 [-54,82, -15,57]; $p=0,0004$; $I^2=0\%$ (SMD: -0,72 [-1,12, -0,31])
Schmerz	-24,79 [-35,34, -14,24]; $p<0,00001$; $I^2=0\%$ (SMD: -0,91 [-1,32, -0,49])
PtGA (relative Änderung)	-35,66 [-50,03, -21,29]; $p<0,00001$; $I^2=0\%$ (SMD: -0,96 [-1,38, -0,55])
Allgemeine Gesundheit	-37,27 [-53,00, -21,54]; $p<0,00001$; $I^2=0\%$ (SMD: -0,98 [-1,39, -0,56])
Morgensteifigkeit	-261,50 [-394,69, -128,31]; $p=0,0001$; $I^2=0\%$ (SMD: -0,73 [-1,14, -0,33])
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	-0,43 [-0,67, -0,18]; $p=0,0008$; $I^2=0\%$ (SMD: -0,69 [-1,09, -0,29])

Die Sicherheit und Verträglichkeit der Etanercept Monotherapie zeigte sich auch meta-analytisch in vergleichbaren Ereignisraten von unerwünschten Ereignissen, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, (schwerwiegenden) Infektionen sowie vergleichbaren Zahlen von Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse.

Somit belegen die Resultate der Meta-Analyse den Nutzen von Etanercept auch als Monotherapie.

2.2 Monotherapie mit Etanercept bei schlechter Wirksamkeit, Kontraindikation oder Unverträglichkeit von Methotrexat

Wie bereits im Vorbericht A10-01 erwähnt, kann Etanercept bei einer Unverträglichkeit gegen Methotrexat als Monotherapie gegeben werden. Im Folgenden wird die Wirksamkeit und Sicherheit von Etanercept in dieser Patientenpopulation dargestellt.

Bei der Therapie der rheumatoiden Arthritis stellen die klassischen krankheitsmodifizierenden Basismedikamente (DMARD), insbesondere Methotrexat, eine etablierte und im Allgemeinen wirksame Therapieoption dar. Deshalb hat sich ihr frühzeitiger Einsatz in der Behandlung der RA bewährt. Unter den Arzneimitteln in der Monotherapie ist Methotrexat wegen seiner Wirksamkeit und Verträglichkeit anderen konventionellen DMARD vorzuziehen (Dougados et al., 1999; Ferraccioli et al., 2002; Haagsma et al., 1997; Menninger et al., 1998; Pincus et al., 2002). Als Starttherapie führt Methotrexat in 20–30 % der Fälle zu einer DAS28-Remission (Allaart et al., 2006; Emery et al., 2008a; Kay und Westhovens, 2009; van der Helm-van Mil et al., 2006). Die Praxis zeigt aber auch, dass sich konventionelle DMARD nicht für jeden Patienten mit rheumatoider Arthritis eignen. Kontraindikationen, Unverträglichkeiten, eine nicht ausreichende Wirksamkeit und/oder eine schlechte Compliance sind Gründe dafür, dass der Einsatz konventioneller DMARD bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis bei manchen Patienten problematisch sein kann. Bei unzureichendem Ansprechen ist die Fortsetzung der konventionellen DMARD-Therapie demzufolge kritisch zu hinterfragen. Laut der Kerndokumentation des Deutschen Rheumaforschungszentrums erhalten gut 30% aller Biologika-Patienten kein begleitendes konventionelles DMARD. Diese Daten werden ebenfalls durch das deutsche RABBIT Register bestätigt, wonach etwa 35% der dokumentierten Patienten eine Biologika-Monotherapie erhalten (Strangfeld et al., 2009a). Damit erhalten etwa ein Drittel aller RA-Patienten eine Monotherapie mit einem Biologikum. Erfahrungen aus anderen Biologikaregistern bestätigen übereinstimmend, dass nahezu ein Drittel aller mit Biologika behandelten Patienten (30–33,6 %) das Biologikum als Monotherapie erhalten. Auch hier ist die Ursache zumeist die Unverträglichkeit der konventionellen DMARD (vorwiegend Methotrexat) oder die rasche progrediente Entwicklung der Erkrankung. Die Mehrheit der Patienten beendet die Methotrexat-Therapie aufgrund unerwünschter Wirkungen, nicht aber wegen mangelnder oder abnehmender Wirksamkeit (Verstappen et al., 2010). Die langjährigen Erfahrungen mit Etanercept zeigen, dass das Therapieziel Remission auch in der Monotherapie oft erreicht wird. In diesem Zusammenhang ist als erstes eine erst kürzlich abgeschlossene Studie (0881A1-315-JA) zu nennen, die Wirksamkeit und Sicherheit einer Etanercept Monotherapie im Vergleich zu Methotrexat untersucht hat. Nach 52 Wochen erreichte signifikant mehr Patienten die mit Etanercept behandelt wurden eine Remission (34,1% vs. 19,3%; $P = 0,0011$). Auch in der Verbesserung des HQA-DI zeigte sich eine signifikante Überlegenheit von Etanercept gegenüber Methotrexat (58,14% vs 29,16%; $<0,0001$). (Studienbericht 0881A1-315-JA)

Darüber hinaus belegen Phase II und Phase III Studien bei Patienten nach Methotrexat-Versagen die die Wirksamkeit von Etanercept in der Monotherapie (Moreland et al., 1997; Moreland et al., 1999).

2.2.1 Studiendaten zur Monotherapie mit Etanercept bei Kontraindikation oder Unverträglichkeit von Methotrexat

Dem Institut lagen zur Nutzenbewertung Studienunterlagen der gesamten Studie 0881A1-309-EU-AU

vor. Da sich allerdings die Studienpopulation nicht auf den Einsatz bei Patienten mit einer Unverträglichkeit von Methotrexat beschränkte, wurde diese Studie aus der Bewertung der Biologika in der Zweitlinientherapie ausgeschlossen. Um für die Nutzenbewertung alle mögliche Evidenz zur Fragestellung zur Verfügung zu stellen, wurden für die Studie Subgruppenanalysen für Patienten mit einer Unverträglichkeit von Methotrexat durchgeführt.

Die Studie wurde vom Institut zudem ausgeschlossen, da die „Dosis der Kontrollintervention [] außerhalb der Zulassung“ [gewesen sei] (siehe Vorbericht A10-01, S. 824). Dieser Einschätzung können wir uns nicht anschließen. Sulfasalazin wurde in dieser Studie in Tagesdosen von 2 g, 2,5 g oder 3 g gegeben. Diese Dosierungen werden in der Fachinformation (z. B. Sulfasalazin medac 500 mg, Stand 12/2011) unter Punkt 4.2 Dosierung angegeben: „Bei Patienten, die nach 3 Monaten nicht zufriedenstellend auf die Therapie mit 2x2 Tabletten täglich ansprechen, kann die Dosis auf 3x2 Tabletten erhöht werden. Dosierungen von 4000 mg Sulfasalazin sollten nicht überschritten werden“ (medac, 2011). Daher sind die Daten dieser Studie (Combe et al., 2009; Combe et al., 2006) zu berücksichtigen.

Um der Zulassungssituation und der Fragestellung gerecht zu werden, werden in der nachfolgend dargestellten Subgruppenanalyse lediglich die Patienten betrachtet, bei denen eine Weiterbehandlung mit Methotrexat nicht möglich war und die deshalb auf Sulfasalazin (SSZ) umgestellt wurden. Insgesamt umfasste die Teilpopulation 71 Patienten (Etanercept n=50 und Sulfasalazin n=21).

Parameter	N	Gruppe	Wert bei Studienbeginn (BL)	Wert bei Studienende (EOS)	Verbesserung verglichen zu BL	Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI] ; p-Wert
Schmerzhafte Gelenke	50	ETN	30,42 (15,20)	10,34 (12,23)	-70,34 (28,51)	-45,99 k.A. [-67,55, -24,43]; <0,0001
	21	SSZ	32,71 (16,51)	23,76 (18,45)	-24,35 (46,90)	
Geschwollene Gelenke	50	ETN	17,90 (8,36)	6,16 (7,34)	-63,75 (47,65)	-34,47 k.A. [-62,48, -6,46]; 0,0004
	21	SSZ	18,95 (10,09)	11,33 (7,64)	-29,28 (57,75)	
Schmerz	50	ETN	61,08 (24,29)	29,00 (21,10)	-46,16 (38,76)	-44,84 [-70,90, -18,78]; 0,0007
	21	SSZ	61,81 (18,83)	54,71 (25,51)	-1,32 (55,52)	
Allgemeine Gesundheit	50	ETN	60,22 (20,68)	29,70 (20,00)	-47,82 (33,16)	-37,90 [-58,33, -17,47]; 0,0003
	21	SSZ	64,43 (13,34)	55,57 (24,39)	-9,92 (42,66)	
PtGA	50	ETN	6,28 (1,93)	3,30 (1,99)	-43,74 (34,40)	34,31 [-51,90, -16,72]; 0,0001
	21	SSZ	6,67 (1,49)	5,81 (2,20)	-9,43 (34,57)	
Morgensteifigkeit	50	ETN	337,30 (464,13)	88,60 (219,75)	-248,70 (434,14)	-297,51 [-491,96, -103,06]; 0,003
	21	MTX	196,67 (119,52)	245,48 (408,47)	-48,81 (357,13)	
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	50	ETN	1,68 (0,64)	1,12 (0,74)	-36,71 (38,33)	-30,71 [-53,96, -7,46]; 0,010
	21	SSZ	1,63 (0,57)	1,52 (0,81)	-6,00 (48,35)	

Die gesamten Ergebnisse dieser Re-Analyse der Monotherapiestudie auch zu sicherheitsrelevanten Endpunkten sowie die Zusammenfassung der Ergebnisse in beiden Monotherapiesituationen sind in Anlage 5.12 enthalten.

Für Patienten mit einer Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat ist auf der Basis der Ergebnisse Studie 0881A1-309-EU-AU ein Nutzen von Etanercept nachgewiesen.

2.2.2 Berücksichtigung weiterer Studiendaten zur Monotherapie mit Etanercept zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit einer Unverträglichkeit von Methotrexat

Das Institut merkt im Vorbericht A10-01 an (S. xlvii, lxxxii, 504, 550), dass für die auch zur Monotherapie zugelassenen Biologika Adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept und Tocilizumab keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert worden seien, in denen diese Wirkstoffe in Monotherapie angewendet wurden. Dieser Auffassung kann, wie bereits dargelegt, nicht gefolgt werden. Neben den oben aufgeführten Daten aus den Studien 0881A1-315-JA und 0881A1-309-EU-AU gibt es weitere Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Etanercept in der Monotherapie belegen.

Die dreiarmige TEMPO-Studie (0881A1-308-EU/AU) wurde nur hinsichtlich des Vergleichs zwischen Etanercept in Kombination mit Methotrexat versus Methotrexat alleine ausgewertet, so dass der Etanercept-Monotherapiearm (223 von insgesamt 686 Patienten) unberücksichtigt blieb. In dem Abschnitt 6.1.2 *Ausschluss von Studien aufgrund des Zulassungsstatus* gibt das Institut an, dass Etanercept laut Fachinformationen zwar als Monotherapie gegeben werden könne, aber nur nach oder bei Unverträglichkeit von Methotrexat. Dieses Kriterium sei nach Auffassung des Institutes aber von keiner der ausgeschlossenen Studien erfüllt, die Etanercept in Monotherapie untersuchten. Diese vom Institut ausgeschlossenen Studien werden im Anhang F des Vorberichts A10-01 gelistet.

Für die Generierung von Evidenz hinsichtlich des Nutzens der Monotherapie mit Etanercept sind die aus dem oben angegebenen Grund vom Institut ausgeschlossenen Studien bzw. unberücksichtigten Studienarme allerdings von hoher Relevanz. Denn unabhängig davon, wie die Einschlusskriterien in diesen Studien festgesetzt wurden, ist davon auszugehen, dass es keinen Unterschied in dem ermittelten Nutzen bei der Monotherapie mit Etanercept bei Patienten mit einer Unverträglichkeit von Methotrexat im Vergleich zu solchen ohne eine entsprechende Unverträglichkeit gibt. Damit ist die Verwertung dieser Studienergebnisse für die Beurteilung des Nutzens von Etanercept durchaus sinnvoll und angebracht. Auch hier käme eine Nichtberücksichtigung vorhandener Evidenz zur Monotherapie, die wie bereits ausgeführt auch im Versorgungsalltag ihre Anwendung findet, einer Abweichung von den Maximen der evidenzbasierten Medizin gleich, nach welchen vorhandene Evidenz nicht verworfen werden sollte, vor allem dann nicht, wenn sie aus kontrollierten klinischen Studien stammt und für die entsprechende Zielpopulation (hier: Patienten mit einer Methotrexat-Unverträglichkeit) definitiv aussagekräftig sein kann.

Des Weiteren liegen keine Anhaltspunkte dafür vor, noch sprechen irgendwelche Plausibilitätsgründe dagegen, dass sich die Wirksamkeit und damit auch der einhergehende Nutzen einer Monotherapie bei Patienten mit einer Methotrexat-Unverträglichkeit von solchen Patienten ohne eine Methotrexat-Unverträglichkeit in irgendeiner Weise unterscheiden. Auch wenn in den im Folgenden dargestellten Studien zur Monotherapie mit Etanercept Patienten untersucht wurden, die keine Unverträglichkeit von Methotrexat aufwiesen, sind die Ergebnisse dieser Studien auch für Patienten mit einer Methotrexat-Unverträglichkeit von Bedeutung.

0881A1-315-JA

Für die Studie 0881A1-315-JA wurden bereits die Daten der Subgruppenanalyse der Patienten mit einer schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis erörtert. Im Folgenden werden die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation dargestellt (siehe vertrauliche Anlage V1).

Bei der Studie 0881A1-315-JA handelt es sich um eine dreiarmige Studie in der die Sicherheit und Wirksamkeit von Etanercept 10 mg zweimal wöchentlich und 25 mg zweimal wöchentlich im

Vergleich zu Methotrexat untersucht wurde. In den Methotrexat-Arm wurden im Zeitraum von 18 Juli 2006 bis 24 Juli 2010 insgesamt 176 Patienten eingeschlossen. 182 wurden mit 25 mg Etanercept zweimal wöchentlich behandelt. Die 10 mg Dosierung wird im Folgenden nicht weiter diskutiert.

Eine DAS28-Remission erreichen zwischen Woche 2 und Woche 52 stets signifikant mehr Patienten, die mit Etanercept, als die, die mit Methotrexat behandelt wurden. In Woche 52 waren 34.1% der Etanercept Patienten in Remission (Methotrexat 19.3%; $P=0,0011$)

Eine Reduktion der Anzahl der geschwollenen Gelenke wurde sowohl in der Methotrexat-Gruppe als auch in der Etanercept-Gruppe bereits nach 2 Wochen beobachtet. Dabei ergab sich für Etanercept zu jedem Zeitpunkt zwischen Woche 2 und 52 eine signifikante Überlegenheit gegen über Methotrexat. In Woche 52 lag die Verbesserung der Anzahl der geschwollenen Gelenke bei Etanercept bei 74,49% versus 52,05% bei Methotrexat ($p<0,0001$).

Wie bei den geschwollenen Gelenken, trat eine Verbesserung der Anzahl der schmerzhaften Gelenke bereits nach 2 Wochen auf. Auch hier war die Verbesserung bis Woche 52 in der Etanercept-Gruppe stets signifikant der Methotrexat-Gruppe überlegen. In Woche 52 lag die Verbesserung der Anzahl der schmerzhaften Gelenke bei Etanercept bei 74,22% versus 57,15% bei Methotrexat ($p<0,0001$).

Auch bei den Kriterien Schmerz, der globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten, der Beurteilung der allgemeinen Gesundheit, der Dauer der Morgensteifigkeit und der Verbesserung des körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) war die Etanercept-Therapie im gesamten Zeitraum von Woche 2 bis Woche 52 der Methotrexat-Therapie signifikant überlegen.

Patienten relevante Endpunkte der 0881A1-315-JA Studie nach 52 Wochen

Parameter	N	Gruppe	Wert bei Studienbeginn (BL)	Wert bei Studienende (EOS)	Verbesserung verglichen zu BL	p-Wert
Schmerzhafte Gelenke	182	ETN + MTX	10,71	4,25	74,22 %	$p < 0,0001$
	176	PLA + MTX	10,53	6,85	57,15 %	
Geschwollene Gelenke	182	ETN + MTX	12,97	3,50	74,49 %	$p<0,0001$
	176	PLA + MTX	13,19	6,31	52,05 %	
Schmerz	182	ETN + MTX	52,63	24,29	51,41%	$p<0,0001$
	176	PLA + MTX	54,91	34,88	28,66%	
Allgemeine Gesundheit	182	ETN + MTX	55,70	24,62	46,52%	$P<0,0001$
	176	PLA + MTX	58,37	35,03	31,39%	
Globale Einschätzung der KA durch den Patienten (0-10)	182	ETN + MTX	5,95	3,04	44,52%	$P<0,0001$
	176	PLA + MTX	6,01	4,04	24,34%	
Morgensteifigkeit	182	ETN + MTX	223,48	52,12	67,13%	$P=0,0095$
	176	PLA + MTX	204,74	105,77	50,99%	
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	182	ETN + MTX	1,06	0,48	58,14%	$P<0,0001$
	176	PLA + MTX	1,01	0,66	29,16%	
mTSS	182	ETN + MTX	41,98 (41,51)	45,31 (42,24)	3,33 (0,73)	$P<0,0001$
	176	PLA + MTX	43,01 (46,78)	52,83 (47,94)	9,82 (1,16)	

0881A1-309-EU/AU

Für die Studie 0881A1-309-EU/AU wurden bereits die Daten der Subgruppenanalyse der Patienten mit einer Unverträglichkeit von Methotrexat erörtert. Im Folgenden werden die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation dargestellt.

Bei der Studie 0881A1-309-EU/AU handelt es sich um eine dreiarmlige Studie in der die Sicherheit und Wirksamkeit von Etanercept 25 mg zweimal wöchentlich und der Kombination von Etanercept

uns Sulfasalazin im Vergleich zu einer Sulfasalazin-Monotherapie untersucht wurde. In den Sulfasalazin-Arm wurden im Zeitraum von Oktober 2000 bis Oktober 2003 insgesamt 50 Patienten eingeschlossen. 103 Patienten wurden mit der 25 mg Etanercept zweimal wöchentlich behandelt. Die Kombinationstherapie-Gruppe wird im Folgenden nicht weiter diskutiert.

Eine DAS28-Remission erreichten nach 104 Wochen signifikant mehr Patienten, die mit Etanercept behandelten wurden, als mit Sulfasalazin (24,3% vs. 4,0%; $p < 0,0001$)

Auch bei der Anzahl der schmerzhaften und der geschwollenen Gelenke, sowie bei den Kriterien Schmerz, der globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten, der Beurteilung der allgemeinen Gesundheit, der Dauer der Morgensteifigkeit und der Verbesserung des körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) war die Etanercept-Therapie nach 104 Wochen der Sulfasalazin-Therapie signifikant überlegen (Combe et al., 2009; Combe et al., 2006).

Patienten relevante Endpunkte der 0881A1-309-EU/AU Studie nach 104 Wochen

Parameter	N	Gruppe	Wert bei Studienbeginn (BL)	Wert bei Studienende (EOS)	Verbesserung verglichen zu BL	p-Wert
Schmerzhaftes Gelenke	101	ETN	29,8	11,1	62,6%	$p < 0,0001$
	50	SSZ	31,3	27,1	13,5%	
Geschwollene Gelenke	101	ETN	19,1	6,0	68,5%	$p < 0,0001$
	50	SSZ	18,6	14,4	22,5%	
Schmerz	101	ETN	62,6	34,4	45,1%	$p < 0,0001$
	50	SSZ	58,8	56,0	4,8%	
Allgemeine Gesundheit	101	ETN	63,4	34,0	46,4%	$P < 0,0001$
	50	SSZ	59,5	58,3	2,0%	
Globale Einschätzung der KA durch den Patienten (0-10)	101	ETN	6,6	3,7	43,7%	$P < 0,0001$
	50	SSZ	6,3	5,9	6,1%	
Morgensteifigkeit	101	ETN	323,3	160,1	50,5%	$P = 0,0095$
	50	SSZ	306,3	394,9	-28,9%	
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	101	ETN	1,7	1,1	33,8%	$P < 0,0001$
	50	SSZ	1,6	1,6	5,2%	

Sowohl die Subgruppenanalyse der 0881A1-309-EU/AU Studie als auch die Gesamtpopulation dieser Studie und die Ergebnisse der 0881A1-315-JA Studie belegen die Sicherheit und Wirksamkeit von Etanercept in der Monotherapie bei Patienten, die nicht mit Methotrexat behandelt werden können und sind bei der Beurteilung zu berücksichtigen.

2.3 Berücksichtigung der Methotrexat-naiven Kombinationstherapie bei Patienten mit schwerer, aktiver und progressiver rheumatoider Arthritis

„Die Definition der Zweitlinientherapie im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung [umfasste] den Einsatz von biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln bei Personen, die mit mindestens einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum, darunter auch biotechnologisch hergestellte, vorbehandelt wurden.“ (siehe Vorbericht A10-01 S. 5). Etanercept ist jedoch ebenfalls indiziert zur Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind. Demnach ist eine Vortherapie mit Methotrexat nicht zwingend erforderlich.

Dem Institut lagen zur Nutzenbewertung Studienunterlagen der gesamten COMET-Studie (0881A-908) vor. Patienten dieser Studie mussten laut Ein-/Ausschlusskriterien Methotrexat-naiv gewesen sein und wurden vermutlich aus diesem Grund direkt aus der Bewertung der Biologika in der Zweitlinientherapie ausgeschlossen.

Um für die Nutzenbewertung alle mögliche Evidenz zur Fragestellung zur Verfügung zu stellen, wird Pfizer für Patienten mit schwerer, aktiver und progressiver rheumatoider Arthritis (zu den Kriterien, siehe Abschnitt 2.1.4 oben) eine Subgruppenanalysen durchführen. Die Population wird weiter eingeschränkt auf Patienten, die zwar nicht mit Methotrexat, wohl aber mit anderen DMARD vorbehandelt wurden. Die Analyse entspricht damit dem Auftrag des Institutes zur Bewertung der Zweitlinientherapie bei der rheumatoiden Arthritis.

Aufgrund des begrenzten Zeitraums für die Erstellung der Stellungnahme zum Vorbericht A10-01, konnte die Subgruppenanalyse noch nicht fertig gestellt werden. Gerne reicht Pfizer diese auf Anforderung zeitnah nach.

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

- Langzeit-Studiendaten für Etanercept
- Daten aus open-label extension Studien zu Etanercept
- Registerdaten für die Bewertung der Biologika

3.1 Langzeit-Studiendaten für Etanercept

Das Institut bemängelt allgemein (S. 541 VB), [...] das Fehlen von Langzeitergebnissen (siehe Abschnitt 6.1.3) [...].“ Pfizer weist in diesem Zusammenhang darauf hin, dass für Etanercept mit der TEMPO-Studien (0881A1-308-EU/AU) (Kombinationstherapie) und 16.0012 (Monotherapie) Daten über 3 bzw. 5 Jahre vorliegen.

Etanercept ist eines der „älteren“ und damit etablierten Biologika zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis. Dies hat aber zur Folge, dass damals gültige Richtlinien für Zulassungsstudien heute aufgrund der geänderten Rahmenbedingungen und Ein-/Ausschlusskriterien im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung keine Berücksichtigung mehr finden.

Im Rahmen der Diskussion wird positiv hervorgehoben, dass die TEMPO-Studie (0881A1-308-EU/AU) die längste für die Nutzenbewertung herangezogene randomisierte klinische Studie für ein Biologikum ist (siehe S. 541). Gleichzeitig hat das Vorliegen dieser Langzeitdaten aber auch die methodische Konsequenz für den Vorbericht A10-01, dass die Ergebnisse der Studien 16.0014 und der TEMPO-Studie (0881A1-308-EU/AU) aufgrund der unterschiedlichen Studienlänge nicht meta-analytisch betrachtet werden (siehe dazu Abschnitt 1.2 der Stellungnahme).

Pfizer ist weiter der Ansicht, dass für die (deskriptiv vergleichende) Darstellung des Zusatznutzens der Biologika (ob in Monotherapie oder in Kombinationstherapie) gegenüber Methotrexat einheitlich für alle Substanzen die Ergebnisse der ½- bis 1-Jahres-Daten herangezogen werden sollten.

Liegen für Substanzen – wie im vorliegenden Fall für Etanercept und Infliximab – darüber hinaus Langzeitdaten vor, so sollten diese separat dargestellt werden, da nur diese die Wirksamkeit der Substanzen unter kontrollierten Bedingungen über einen längeren Zeitraum beschreiben können.

Für Etanercept liegen mit der TEMPO-Studie (0881A1-308-EU/AU) Langzeitdaten über 3 Jahre für die Kombinationstherapie sowie mit der Studie 16.0012 (ERA) Langzeitdaten über 5 Jahre für die Monotherapie vor.

TEMPO-Studie (0881A1-308-EU/AU)

Die Studienergebnisse zeigen, dass Etanercept eine rasche Wirkung auf alle vom Institut betrachteten Endpunkte hat (Anlage 5.10). Die Wirkung hält für alle Patientenrelevanten Parameter über den betrachteten Zeitraum hinweg an. Für einige Parameter ist über den Zeitverlauf hinweg unter Etanercept eine Tendenz zu weiterer Verbesserung zu erkennen, während die Wirkung von Methotrexat-Monotherapie über den Zeitverlauf für einige Parameter eher abzunehmen scheint. Die Ergebnisse zeigen klar, dass die Langzeitgabe von Etanercept die Wirksamkeit bei guter Verträglichkeit erhalten bleibt.

16.0012 (ERA)

Die Studie 16.0012 wurde als doppelblinde randomisierte klinische Studie durchgeführt. Im Anschluss wurde eine unverblindete offene Studierenerweiterung durchgeführt. Die Patienten wurden verblindet behandelt, bis der letzte Patient die verblindete Phase durchlaufen hatte, sodass die Studiendauer de facto für die überwiegende Mehrheit der Patienten mehr als ein Jahr betrug. Nach Entblindung wurden alle in die Studie eingeschlossenen Patienten mit der ihnen per Randomisierung zugeteilten

Behandlung unverblindet weiterbehandelt und weiterverfolgt. Die dem Institut vorgelegten Studiendaten beschreiben die Ergebnisse nach 2 Jahren Beobachtungszeit und zeigen 1) gleichbleibende Wirksamkeit über den Beobachtungszeitraum, sowie 2) das aus den kürzeren Studien bekannte Sicherheitsprofil.

Für Etanercept liegen Langzeitdaten aus randomisierten klinischen Studien vor. Dies ist an entsprechender Stelle im Bericht zu berücksichtigen.

3.2 Daten aus offenen Extensionstudien zu Etanercept

Im Vorbericht A10-01 wird nicht auf verfügbare Daten aus offenen Extensionsstudien von mit Etanercept durchgeführten randomisierten kontrollierten Studien (RCT) eingegangen und damit wichtige Daten zur Langzeitbeobachtung von Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Etanercept außer Acht gelassen. Entsprechend dem Prinzip der „best available evidence“ sind auch diese Studien zu berücksichtigen, da nicht zu jeder Fragestellung RCT vorliegen.

In einer Untersuchung von Weinblatt et al., 2011, werden Daten zur Langzeitsicherheit und Effektivität von Etanercept in der Therapie der rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen aus offenen Extensionsstudien berichtet, die als Fortführung initialer doppelblinder RCT offen weitergeführt wurden (Weinblatt et al., 2011). Das primäre Ziel dieser Untersuchung war die Analyse der Langzeitsicherheit von Etanercept bei Patienten mit früher bzw. etablierter rheumatoiden Arthritis. Sekundäre Ziele waren die Langzeitwirksamkeit, demographische Daten, die Therapiedauer und die Studienabbruchrate über die Zeit. Es wurden sowohl die Daten der offenen Extensionsphasen, als auch die der initialen RCT ausgewertet.

Die Sicherheitsdaten wurden bei allen Patienten analysiert, die mindestens eine Dosis Etanercept entweder in der Extensionsstudie oder der vorangegangenen RCT erhalten hatten. Von 558 Patienten mit einer frühen rheumatoiden Arthritis wurden 194 und von 714 Patienten mit etablierter rheumatoiden Arthritis 217 über einen Zeitraum von 10 Jahren mit 2x25mg Etanercept / Woche behandelt. Die auf die Expositionsdauer adjustierte Rate an schweren unerwünschten Ereignissen (SUE) lag bei 12,1 bzw. 18,4 pro 100 Patientenjahre für frühe bzw. etablierte rheumatoiden Arthritis. Bezüglich schwerer infektiöser Ereignisse (SIE) lagen die Raten bei 2,6 bzw. 4,4 pro 100 Patientenjahre und blieben über die Zeit während des Expositionszeitraumes relativ konstant.

Die Gesamtraten schwerer Malignome lagen für die frühe und die etablierte rheumatoiden Arthritis bei 0,01 Ereignissen pro Patientenjahr und waren relativ konstant über 10 Jahre. Bei 33 Patienten mit früher rheumatoiden Arthritis wurden 39 schwere Malignome über 3.590 Patientenjahren und bei etablierter rheumatoiden Arthritis 60 Ereignisse bei 48 Patienten über 4.594 Patientenjahre berichtet. Um diese Ergebnisse mit denen der Allgemeinbevölkerung in Beziehung zu setzen, wurden sie mit den erwarteten Inzidenzen aus einer alters- und geschlechts-gematchten Kohorte der SEER-Datenbank (1998-2002) verglichen. Unter Bezugnahme auf die SEER-Parameter (Hautkrebs (außer Melanome), in-situ-Karzinome (außer der der Harnblase) und wiederauftretender Krebs wurden hierbei ausgeschlossen) ergaben sich bei 30 beobachteten Fällen bei früher rheumatoiden Arthritis 30,2 erwartete Fälle in der Allgemeinbevölkerung sowie bei 52 beobachteten Fällen bei Patienten mit etablierter rheumatoiden Arthritis 43,6 erwartete Malignome. Das standardisierte Inzidenzverhältnis (SIR) (beobachtet/erwartet) lag bei früher rheumatoiden Arthritis bei 0,99, bei etablierter rheumatoiden Arthritis bei 1,19. Es wurden ergänzend insgesamt 14 Lymphome (7 Fälle bei früher rheumatoiden Arthritis, 7 Fälle bei etablierter rheumatoiden Arthritis) beobachtet; verglichen mit der SEER-Datenbank lagen die Inzidenzen höher als erwartet (SIR für frühe rheumatoiden Arthritis: 5,8; für etablierte rheumatoiden Arthritis: 4,1).

38 (6,8%) der 558 Patienten mit früher rheumatoider Arthritis und 63 (8,8%) der 714 Patienten mit etablierter rheumatoider Arthritis erlitten ein kardiovaskuläres Ereignis, am häufigsten traten Myokardinfarkte auf. Die Mortalitätsraten stiegen mit zunehmender Dauer der Etanercept-Exposition nicht an. Bei den 558 frühen RA-Patienten wurden 18 Todesfälle, von den 714 Patienten mit etablierter rheumatoiden Arthritis wurden 43 Fälle berichtet. Die in den Langzeitstudien

beobachteten Mortalitätsraten wurden mit denen der Allgemeinbevölkerung verglichen (adjustiert nach Alter und Geschlecht). Die Gesamtzahl der berichteten Todesfälle über alle Patienten war hierbei niedriger als die Zahl der alters- und geschlechts-gematchten Kohorte der Allgemeinbevölkerung (18 vs. 40 bei früher rheumatoider Arthritis; 43 vs. 56 bei etablierter rheumatoider Arthritis). Die häufigsten Todesursachen waren kardiovaskuläre Ereignisse. Die Gesamtverteilung der Todesursachen war ähnlich der der Allgemeinbevölkerung.

Die Wirksamkeit wurde bei den Patienten analysiert, die die Therapie in der jeweiligen RCT begannen und diese in der dazugehörigen Extensionsstudie fortsetzten. Es wurden 207 von 558 Patienten mit früher RA und 644 von 714 Patienten mit etablierter rheumatoider Arthritis ausgewertet. Nach 10-jähriger offener Behandlung zeigte eine Completer-Analyse, dass die erreichten Verbesserungen des ACR20, ACR50 und ACR70 erhalten blieben. Nach 10 Jahren zeigten 42% der Patienten mit früher RA und 29% der Patienten mit etablierter RA eine klinische Remission (DAS28(CRP) < 2,6). Auch die erreichte klinisch relevante Verbesserung der körperlichen Funktionalität, gemessen anhand der medianen Reduktion des HAQ-DI, blieb zu allen Messzeitpunkten in beiden untersuchten Gruppen erhalten. In der frühen RA-Population konnte eine signifikante Zahl von Patienten die Therapie mit Kortikosteroiden beenden.

Die Schlussfolgerungen der Autoren dieser bislang längsten prospektiven Studie mit einem TNF-Inhibitor sind, dass Etanercept eine gute Langzeitverträglichkeit aufweist und die Wirksamkeit über einen Zeitraum von bis zu über 10 Jahren bei kontinuierlicher Behandlung erhalten bleibt. Das Nutzen/Risiko-Verhältnis von Etanercept zur Behandlung erwachsener RA-Patienten wird als günstig beurteilt.

Ähnliche Daten über einen Zeitraum von bis zu 8 Jahren wurden von Lovell et al. 2008 bei Patienten mit Juveniler Idiopathischer Arthritis (JIA) berichtet (Lovell et al., 2008). Auch hier wurden Patienten aus offenen Extensionsstudien vorangegangener RCT analysiert. Bei 69 ursprünglich in RCT eingeschlossenen Patienten wurde bei 58 (84%) die Etanercepttherapie im Rahmen von offenen Extensionsstudien weitergeführt. Von diesen waren zum Zeitpunkt der Auswertung 42 (72%) im vierten und 26 (45%) im achten Behandlungsjahr.

Die Gesamtrate an SUE lag bei 0,12 pro Patientenjahr und nahm mit zunehmender Behandlungsdauer nicht zu. Die Rate medizinisch wichtiger Infektionen (0,03 pro Patientenjahr) blieb niedrig. Es wurden keine Fälle von Tuberkulose, opportunistischen Infektionen, Malignomen, Lymphomen, Lupus, demyelinisierende Erkrankungen oder Todesfälle berichtet.

Eine ACRPedi70-Response oder höher wurde bei 100% der Patienten mit vorhandenen 8-Jahresdaten erzielt (11 von 11) und von 61% entsprechend einer LOCF-Analyse (28 von 46).

Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass bei JIA-Patienten Etanercept bei kontinuierlicher Langzeitbehandlung bis zu 8 Jahren gut vertragen wird, ohne dass es zu einem Anstieg des SUE über die Zeit kommt. Die Verbesserung der klinischen Symptomatik blieb über diesen langen Zeitraum erhalten.

Wie aus den oben aufgeführten Befunden ersichtlich, können Daten aus offenen Extensionsstudien von RCT einen wertvollen Beitrag zur Beurteilung der Sicherheit von Etanercept bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis leisten. Sie sind daher auch bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.

3.3 Registerdaten für die Bewertung der Biologika

Die durch Register verfügbaren Daten zur Langzeitbeobachtung der Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit der Biologika wurden nicht berücksichtigt. Um auch hier dem Prinzip der „best available evidence“ zu folgen, sind auch diese Daten in die Nutzenbewertung mit einzubeziehen, da nicht zu jeder Fragestellung randomisierte kontrollierte Studien (RCT) vorliegen.

Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) können die Wirksamkeit und die über die Studiendauer auftretenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen sehr gut abbilden, haben aber den Nachteil, dass aufgrund des Designs sowohl Studiendauer als auch Patientenzahl meist begrenzt ist. Dadurch sind die gesammelten Informationen im Allgemeinen nicht ausreichend, um seltene unerwünschte Arzneimittelwirkungen oder solche, die erst spät im Laufe einer Therapie auftreten, zu erfassen. Zudem entspricht nur ein Teil der Patienten, die in diese Studien eingeschlossen werden, derjenigen Population, die unter Alltagsbedingungen (Real-Life-Bedingungen) behandelt werden. Grund dafür sind die strikten Ein- und Ausschlusskriterien der RCT. In einer Untersuchung von Patienten des deutschen Biologika-Registers RABBIT wurden die Einschlusskriterien von fünf verschiedenen RCT untersucht und dabei festgestellt, dass weit mehr Patienten in dem Register geführt wurden, als die, die die Kriterien für RTC erfüllt hätten (Zink et al., 2006).

Das Fehlen von Daten zur Langzeitsicherheit und -wirksamkeit in RTC kann durch Registerdatenbanken zumindest teilweise ausgeglichen werden. Obwohl die Auswertungen und Interpretationen von nicht kontrollierten Langzeitstudien und Registerstudien nicht ohne Probleme sind, wie auch eine Publikation zur Evaluierung von Registerdaten zur Auswertung von Mortalitätsdaten zeigt (Sander, 2010), lassen sich aus den einzelnen Registern durchaus Anhaltspunkte für Vor- und Nachteile der untersuchten Substanzen über einen längeren Beobachtungszeitraum abschätzen. Insbesondere für Sicherheitsendpunkte können auch Register wertvolle Erkenntnisse im Rahmen der Nutzenbewertung liefern. So schließen sie größere und unterschiedlichere Gruppen von Patienten ein, als im Allgemeinen bei RCT der Phase III untersucht werden. Daher bilden sie den klinischen Behandlungsalltag realistischer ab. Zudem können Patienten über einen längeren Zeitraum beobachtet werden, was eine Bewertung von längerfristigen Behandlungsergebnissen ermöglicht. So hat beispielsweise die FDA auf Basis des Aciclovir Schwangerschafts-Registers eine Label-Änderung für Aciclovir von der Kategorie C (Risiko kann nicht ausgeschlossen werden) in Kategorie B (keine Evidenz für ein Risiko beim Menschen) vorgenommen (Dreyer und Garner, 2009).

Bei der Einführung der Biologika für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis wurden weltweit Registerdatenbanken zur Langzeitbeobachtung der Sicherheit und Wirksamkeit von allen Patientengruppen unter Real-Life-Bedingungen eingerichtet und die Ergebnisse entsprechend publiziert. Hierdurch sollten sowohl nicht in RCT bekanntgewordene unerwünschte Arzneimittelwirkungen entdeckt, als auch der Nutzen der Biologika bestätigt sowie deren klinisch relevante Unterschiede herausgearbeitet werden.

In Deutschland wurde unmittelbar nach Zulassung von Etanercept und Infliximab eine prospektive Kohortenstudie – das Deutsche Biologika-Register „RABBIT“ – gemeinsam durch das Deutsche Rheumaforschungszentrum und die beteiligten Unternehmen ins Leben gerufen. Alle später zugelassenen Substanzen wie das Adalimumab und alle weiteren Biologika wurden nach der Zulassung in das Register aufgenommen. In dem Register wird auch eine Kontrollgruppe von

Patienten mitgeführt, die mit konventionellen DMARD behandelt werden.

Weitere große europäische Register sind das britische Register BSRBR, das schwedische Register ARTIS, das norwegische Register NOR-DMARD, das Schweizer Register SCQM sowie das spanische Register BIOBADASER.

Daten bezüglich Patientencharakteristika und Outcomes dieser und weiterer Register wurden in einer Studie miteinander verglichen (Dixon et al., 2007b). Die Ergebnisse zeigen, dass Demographie und Komorbiditäten der ausgewählten Kohorten, abgesehen von wenigen Ausnahmen, weitgehend vergleichbar sind. Ein standardisiertes „reporting“ System bezogen auf Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) wurde für die 3 großen Europäischen Register bereits eingeführt (Zink et al., 2009). Dies garantiert eine hohe einheitliche Datenqualität. Die Inzidenz von Schweren Unerwünschten Arzneimittelwirkungen (SUAW) von mit TNF-Inhibitoren behandelter RA-Patienten war mit 5-6/100 Patientenjahre für die meisten der europäischen Register ebenfalls vergleichbar. Die Autoren weisen darauf hin, dass mögliche einheitliche Standards für die Erfassung von Outcome und Komorbiditäten sowie vereinheitlichten Analysemethoden die Datenqualität vermutlich weiter steigern würde, jedoch die vorhandenen Register in Europa und USA bereits jetzt wertvolle und verwertbare Informationen liefern, die die Daten aus RCT vervollständigen, um so die Wirksamkeit und Sicherheit der beobachteten RA-Therapien besser beurteilen zu können.

Zusammenfassend kann man sagen, dass Beobachtungsstudien, wie Register, den klinischen Alltag gut abbilden können und sich gerade durch solche Studien weitere (bisher nicht vermutete / bekannte und daher mit anderen Methoden nicht gezielt untersuchte) zusätzliche Nutzeneffekte erkennen lassen. Insbesondere haben Beobachtungsstudien bei der Beurteilung der Sicherheit eine große Bedeutung. Die von Zulassungsbehörden geforderten PASS-Studien sind häufig Beobachtungsstudien. Aufgrund der längeren Beobachtungszeit bei einer breiten Patientenpopulation unter Praxisbedingungen liefern Beobachtungsstudien wertvolle Erkenntnisse für die Arzneimittelsicherheit. Dabei ist jedoch ein gutes methodisches Vorgehen bei der Planung, Durchführung und Analyse zur Qualitätssicherung erforderlich sowie die sorgfältige Diskussion möglicher vorhandener Einflussfaktoren (Lelgemann, 2010).

3.3.1 Ergebnisse der Registerdaten für Etanercept und andere Biologika

Daten zur Wirksamkeit:

Klinische und funktionale Remission

In einer Auswertung des RABBIT-Registers wurde die Häufigkeit des Eintretens der DAS28-Remission sowie der modifizierten ARA-Kriterien und die Häufigkeit des Erreichens des funktionellen Status (funktionale Remission; funktionale Unabhängigkeit) unter einem definierten Grenzwert von RA-Patienten untersucht, die mit DMARD oder Biologika im Zeitraum von 2001 bis 2003 behandelt wurden (Listing et al., 2006). Dass diejenigen Patienten, die mit Biologika behandelt wurden, eine höhere und aktivere Erkrankung aufwiesen, wurde in der Berechnung entsprechend berücksichtigt. Nach 12 Monaten erreichten signifikant mehr der mit Biologika behandelten Patienten (24,9%) gegenüber der konventionellen DMARD-Gruppe (12,4%) eine DAS28-Remission ($p=0,004$). Bezogen auf die ARA-Kriterien wurde ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen zugunsten der Biologika gefunden. In einer Subanalyse zeigte sich, dass die TNF-Inhibitoren ein Odds Ratio von etwa 2 vs. der Kontrollgruppe (konventionelle DMARD) für das Erreichen einer DAS28-Remission hatten.

Ein Vergleich zwischen verschiedenen Therapieschemata nach „Methotrexat-Versagen“ wurde aus

dem NOR-DMARD-Register publiziert. Hier waren Patienten in die Untersuchung eingeschlossen, die im Zeitraum von 2000-2010 in dies Register aufgenommen wurden. Es handelt sich dabei um Auswertungen einer longitudinalen prospektiven Observationsstudie, die Untersuchungen zum Zeitpunkt 0, 3, 6 und 12 Monaten und danach jährlich Kontrollen durchführte. Das Ergebnis, bezogen auf den DAS28, war, dass die Kombination aus Methotrexat + TNF-Inhibitor signifikant besser abschnitt als die Kombination aus Methotrexat + konventionelle DMARD. Eine DAS28-Remission (<2.6) erreichten signifikant mehr Patienten mit einer TNF-Inhibitor-Kombination (nach 3 Monaten 29% vs. 11,6% (p=0,005), nach 6 Monaten 34,5% vs. 12,9% (p=0,004)) (Lie et al., 2011).

Daten zur Sicherheit:

Mortalität / Kardiovaskuläres Risiko

Es ist unstrittig, dass Patienten mit rheumatoider Arthritis eine erhöhte Mortalitätsrate im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung haben. Die erfolgreiche Behandlung der entzündlichen rheumatischen Erkrankung mindert dieses Risiko (Choi et al., 2002). Die Frage ist, ob es einen Unterschied zwischen konventionellen DMARD und Biologika bzw. TNF α Inhibitoren gibt.

Bezüglich der Mortalität von RA-Patienten unter einer Therapie mit Biologika gibt es eine Reihe von Hinweisen, dass der Einsatz von TNF-Inhibitoren mit einem niedrigeren Mortalitätsrisiko im Vergleich zu den Kontrollgruppen mit konventioneller DMARD-Therapie einhergeht.

In einer Auswertung des regionalen südschwedischen Registers wurde ein signifikanter Überlebensvorteil bei Frauen, die mit TNF-Inhibitoren behandelt wurden, nicht aber bei Männern gefunden (Jacobsson et al., 2007). In einer Auswertung des spanischen Registers BIOBADASER wurde parallel dazu gefunden, dass, bezogen auf kardiovaskuläre Erkrankungen, Frauen ebenfalls einen Überlebensvorteil haben. Die Gesamtmortalität durch nicht infektiöse Ursachen der mit TNF-Inhibitoren behandelten Patienten war deutlich vermindert (Carmona et al., 2007). Untersuchungen zur Mortalität aus dem britischen Register BSRBR zeigen bezüglich der Mortalität keine Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Behandlungsgruppen (Standard DMARD-Therapie vs. TNF-Inhibitortherapie), jedoch zeigte sich keine erhöhte Mortalität für die Therapie mit TNF-Inhibitoren (Lunt et al., 2010).

In einer Auswertung der Daten von RA-Patienten, die im CORRONA-Register eingeschlossen waren, wurde gezeigt, dass sich bei Patienten, die einen TNF-Inhibitor erhielten, ein reduziertes Risiko kombinierter kardiovaskulärer Ereignisse im Vergleich zu nicht-biologischen DMARD zeigte. Methotrexat war in dieser Studie nicht mit einem reduzierten Risiko assoziiert, verglichen zu anderen DMARD (Greenberg et al., 2011).

In einer Übersichtsarbeit zum Thema „Kardiovaskuläre Sicherheit biologischer Therapien bei RA-Patienten“ zeigte sich in einer Metaanalyse von fünf Kohortenstudien, dass die Therapie mit TNF-Inhibitoren signifikant mit einem reduzierten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert ist. Die Autoren heben hervor, dass trotz der verschiedenen Schwierigkeiten bei der Auswertung der Daten aus Beobachtungsstudien, diese für die Erfassung von kardiovaskulären Erkrankungen vermutlich die einzig durchführbare Option darstellt (Greenberg et al., 2012).

Schwerwiegende Infektionen

Schon früh wurde in den Registern eine Erhöhung schwerwiegender Infektionen in Kombination mit der Gabe von TNF-Inhibitoren gesehen (Dixon et al., 2007a). Dies führte dazu, dass gerade diesem

Sicherheitssignal eine große Aufmerksamkeit entgegengebracht wird. In diesen Untersuchungen ging man davon aus, dass dieses Risiko gänzlich der zusätzlichen Gabe von TNF-Inhibitoren zuzuschreiben ist. Jüngere Untersuchungen zeigen jedoch, dass die Glukokortikosteroidgabe und andere Risikofaktoren für einen Großteil der Erhöhung des Infektionsrisikos verantwortlich sind (Dixon et al., 2011; Strangfeld et al., 2011).

Eine Auswertung aus 4 großen US-Verwaltungsdatenbanken innerhalb des SABER (Safety Assessment of Biologic Therapy) Projektes ging ebenfalls der Fragestellung eines erhöhten Risikos für schwere Infektionen unter TNF-Inhibitoren nach. In diese Studie wurden über 10.000 RA-Patienten, Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) sowie mit Psoriasis- und einer Spondylarthropathie eingeschlossen. Diese Untersuchung stellt in Frage, ob durch TNF-Inhibitoren eine Erhöhung schwerer Infektionen verursacht wird. Die Autoren zogen im Rahmen ihrer Analyse diejenigen Patienten als Vergleichsgruppe heran, die neu mit einem DMARD behandelt wurden (NeuDMARD), also nicht zur Bestandsgruppe gehörten, die schon seit längerem eine DMARD-Therapie erhielten. Vergleicht man diese NeuDMARD-Kohorte mit der TNF-Inhibitor-Kohorte, so ergab sich kein erhöhtes Risiko für schwere Infektionen in der TNF-Inhibitor-Gruppe. Die Einnahme von Glukokortikosteroiden war wie oben bereits beschrieben, dosisabhängig für den Anstieg schwerer Infektionen verantwortlich (Grijalva et al., 2011).

Diese Daten zeigen, dass Vergleiche zwischen Registern möglich sind und Auswertungen zu zusätzlichen Risikofaktoren durch solche Langzeitbeobachtungen möglich werden.

Hinweise auf Unterschiede der verschiedenen TNF-Inhibitoren innerhalb der Register

TNF-Inhibitoren werden aufgrund ihres Wirkmechanismus in eine Gruppe bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit zusammengefasst. Auch wenn alle Vertreter dieser Wirkstoffklasse ihre Wirkung über die Hemmung von TNF- α entfalten, so unterscheiden sich die Substanzen jedoch bezüglich ihrer Struktur, ihrer Pharmakokinetik, ihrem Bindungsverhalten und damit auch ihren Eigenschaften innerhalb des Organismus.

Tuberkulose

Untersuchungen aus dem RATIO, einem nationalen Register in Frankreich, das seit 2004 über 3 Jahre alle Fälle von Tuberkulose im Zusammenhang mit einer TNF-Inhibitorthherapie dokumentierte, zeigen, dass die Reaktivierung von Tuberkulose durch TNF-Inhibitoren signifikant erhöht ist. Diese Fälle traten jedoch im Wesentlichen unter den monoklonalen Antikörpern Adalimumab und Infliximab auf und nicht unter dem löslichen TNF-Rezeptor Etanercept (Salmon-Ceron et al., 2011). Diese Untersuchungen wurden durch die Auswertungen des britischen Registers BSRBR bestätigt, wonach für die monoklonalen Antikörper Adalimumab und Infliximab ein 3-4-fach höheres Risiko für eine Tuberkulose-Reaktivierung im Vergleich zu Etanercept gefunden wurde (Dixon et al., 2010).

Herpes Zoster

Die Inzidenzrate für Herpes Zoster unter TNF-Inhibitoren (Infliximab, Adalimumab) und Etanercept wurde im deutschen RABBIT-Register untersucht. Die Inzidenz pro 1.000 Patientenjahre betrug für die monoklonalen Antikörper Infliximab und Adalimumab 11,1, für Etanercept 8,9 und für konventionelle DMARD 5,6 (Strangfeld et al., 2009b).

Wenn man die Häufigkeit der schweren Fälle (multidermal und ophthalmologisch) untersucht, ändert

sich die Inzidenz noch weiter zu Ungunsten der monoklonalen Antikörper mit einer Inzidenzrate von 3,7 für die monoklonalen Antikörper 0,8 für Etanercept, und 0,9 für die Kontrollgruppe (konventionelle DMARD). Die Autoren halten fest, dass monoklonale Antikörper möglicherweise mit einem höheren Risiko für Herpes Zoster assoziiert sind. Diese Daten wurden im französischen Register bestätigt, in dem ein deutlich höheres Risiko bezüglich der Inzidenzrate für Herpes Zoster für die monoklonalen Antikörper Infliximab und Adalimumab gezeigt wurde (OR 1 für Etanercept vs OR 3,49 für Adalimumab /Infliximab) (Serac et al., 2012).

Malignome / Lymphome

In einer großen US-amerikanischen Studie wurde die Häufigkeit von Tumoren in einer Kohorte von ca. 13.000 Patienten mit insgesamt 49.000 Patientenjahren über einen Zeitraum von 1998-2005 beobachtet. Die auftretenden Tumore wurden mit der Datenbank des Nationalen Cancer Institutes SEER verglichen. 49% der Patienten erhielten eine Therapie mit Biologika. Anhand dieser Daten konnte ein erhöhtes Risiko für Hautkrebs, jedoch kein erhöhtes Risiko für solide Tumore oder lymphoproliferative Veränderungen gezeigt werden. Diese Ergebnisse waren durchgehend konsistent für alle Biologika-Therapien (Wolfe und Michaud, 2007b). Eine weitere Untersuchung dieser Kohorte ergab, dass ein Lymphomrisiko für TNF-Inhibitoren im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht besteht (Wolfe und Michaud, 2007a).

Aus dem schwedischen Biologika-Register ARTIS wurden ebenfalls Daten aus einer großen Kohorte (ca. 6.000 Pat mit RA) zwischen 1999 und 2006 über 6 Jahre erhoben. Hieraus ergab sich keine Erhöhung des Krebsrisikos für die TNF-Inhibitoren (Askling et al., 2009).

Ein systematischer Review und eine Metaanalyse von vorliegenden Publikationen ergab für die TNF-Inhibitoren insgesamt kein erhöhtes Risiko für Malignome, insbesondere Lymphome/TNF-Inhibitoren. Für die Hauttumoren könnte ein erhöhtes Risiko vorliegen (Mariette et al., 2011).

Im französischen RATIO-Register sieht man ein gering erhöhtes Lymphomrisiko für die monoklonalen Antikörper Infliximab und Adalimumab, nicht jedoch für Etanercept (Mariette et al., 2010).

Therapietreue / Therapieabbruchraten

Obwohl die Behandlung der rheumatoiden Arthritis durch DMARD und vor allem durch die Einführung der Biologika, insbesondere der TNF-Inhibitoren enorm verbessert wurde, gibt es immer noch eine große Zahl von Patienten, die die Therapie vorzeitig abbrechen. Die Gründe und Verläufe über einen längeren Zeitraum zu untersuchen ist eine Spezialität der Register. Hier können nicht nur einzelne Substanzen ausgewertet werden, sondern auch vergleichende Analysen von Patienten mit unterschiedlichen Therapeutika durchgeführt werden.

In einer der ersten Auswertungen aus dem RABBIT-Register wurde die Therapietreue bzw. Therapiefortsetzungsrate zwischen Biologika und konventionellen DMARD in Kohorte zwischen 2001 und 2003 untersucht. Die Therapietreue bei Patienten unter Etanercept und Infliximab war gegenüber Leflunomid oder Leflunomid/Methotrexat deutlich höher (Zink et al., 2005).

In einer weiteren Analyse von Patienten, die in das japanische Register (Arthritis Patients for Long-term Safety (REAL)) eingeschlossen waren, wurde das Risiko des Abbruchs für verschiedene Biologika (Infliximab, Tocilizumab, und Etanercept) berechnet (Sakai et al., 2012).

Es wurde festgestellt, dass:

1. Die Gründe für die Therapieabbrüche signifikant unterschiedlich innerhalb der 3 Gruppen waren.
2. Die Abbrüche aufgrund von UAW für Infliximab und Tocilizumab verglichen mit Etanercept signifikant häufiger waren.
3. Alter und eine Vortherapie von 3 oder mehr konventionellen DMARD vor Biologika-Einsatz andere Faktoren für Therapieabbrüche waren.

Daten vom schweizer Register SCQM zeigen aufgrund eines erhöhten Infusionsrisiko und allergischer Reaktionen eine erhöhte Abbruchrate von Infliximab-Patienten gegenüber Adalimumab- und Etanercept-Patienten (Du Pan et al., 2009).

Daten aus dem italienischen LOHREN-Register zeigen ein vergleichbares Bild. In einer Untersuchung von 1.064 Patienten, die gegenüber konventionellen DMARD refraktär waren, zeigte sich eine Therapietreue von 78% nach 12 Monaten, 65,2% nach 24 Monaten und 52,9% nach 36 Monaten. UAW waren häufiger der Grund für Abbrüche als ein Wirkverlust innerhalb der ersten 12 Monate, jedoch nicht mehr nach 3 Jahren. Die Wahrscheinlichkeit für einen Therapieabbruch war bei Etanercept sowohl aufgrund von Wirkverlust als auch aufgrund von UAW am niedrigsten (Marchesoni et al., 2009).

In einer weiteren Untersuchung über 4 Jahre zur Therapietreue von Adalimumab, Etanercept und Infliximab aus dem italienischen GISEA-Register konnte gezeigt werden, dass im Durchschnitt weniger als 50% der Patienten auf der Therapie blieben, wobei Etanercept mit einer Therapietreue von 51% die besten Werte zeigte. Etanercept war bezogen auf die EULAR-Response zu jedem Zeitpunkt Adalimumab und Infliximab signifikant überlegen. Positiver Prädiktor für die Therapietreue war die Komedikation mit Methotrexat (Iannone et al., 2012).

Aus dem dänischen Register DANBIO wurden Daten präsentiert, die eine Kohorte zwischen den Jahren 2000 und 2007 bezüglich Wirksamkeit, Remissionsraten und Therapietreue untersucht (mit insgesamt 8.000 RA-Patienten zu diesem Zeitpunkt). 29% der Patienten erhielten Adalimumab, 22% Etanercept und 49% Infliximab. Die Wahrscheinlichkeit (Odds Ratio) einen ACR70 zu erreichen, lag für Adalimumab vs. Infliximab bei 2,0, für Etanercept vs. Infliximab bei 1,78 und für Adalimumab vs. Etanercept bei 1,15. Zum Zeitpunkt 48 Monate lag die Harzard Ratio für einen Therapieabbruch für Infliximab vs. Etanercept bei 1,98, für Infliximab vs. Adalimumab bei 1,35 und für Adalimumab vs. Etanercept bei 1,47. Etanercept zeigt auch hier die signifikant niedrigste Abbruchrate verglichen mit den beiden monoklonalen Antikörpern (Hetland et al., 2010).

Ebenso wurden aus einer schwedischen Beobachtungsstudie Abbruchraten von Infliximab und Etanercept untersucht und festgestellt, dass unter Infliximab die Abbruchraten höher sind als unter Etanercept (Kristensen et al., 2006).

Wie aus den oben aufgeführten Daten ersichtlich, können Daten aus Registerdatenbanken einen wertvollen Beitrag zur Beurteilung der Sicherheit von Etanercept bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis leisten. Sie sind daher auch bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.

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

- Verfahren zur Sensitivitätsanalyse bei ungleich hoher Abbruchrate aufgrund von Unwirksamkeit
- Anerkennung der radiologischen Nullprogression als patientenrelevanter Endpunkt
- Hemmung der radiologischen Progression durch Etanercept
- Graphische Darstellung der Evidenzlage für die verschiedenen bewerteten Substanzen
- Fehlende Transparenz in der Darstellung der Vorgehensweise für „eigene Berechnungen“
- Interpretation der direkten Vergleichsstudie von Etanercept und Infliximab (deFilippis 2006)

4.1 Verfahren zur Sensitivitätsanalyse bei ungleich hoher Abbruchrate aufgrund von Unwirksamkeit

Sensitivitätsanalysen werden für Endpunkte aus Studien, in denen bedeutsame Unterschiede in den einzelnen Therapiearmen (≥ 10 Prozentpunkte) bei den Raten der Patienten vorlagen, die wegen fehlender Wirksamkeit die Therapie abgebrochen bzw. eine Therapieanpassung erhalten haben, durchgeführt. Pfizer stimmt mit der Einschätzung überein, dass unterschiedliche Abbruchraten zu einer Verzerrung der Effektschätzer führen können, diese Verzerrung kann eine Vergrößerung des Deltas, aber auch eine Verkleinerung sein.

Die im Vorbericht A10-01 angewandten Methoden, die zu sehr konservativen Schätzungen führen, sind weder ausführlich in der Literatur beschrieben noch ausreichend wissenschaftlich untersucht. Der Umgang mit fehlenden Werten bei aggregierten Daten ist schwierig und wenig untersucht. Pfizer sieht dieses Problem und hat daher Re-Analysen der Daten mit individuellen Patienten Daten (IPD) durchgeführt. Die verwendeten Methoden gehören zu den Standardverfahren der Biostatistik und sind ausführlich in der Literatur beschrieben und untersucht.

Ein Abbruch einer unwirksamen Medikation muss im Rahmen einer klinischen Studie aus ethischen Gesichtspunkten für die Teilnehmer gewährleistet sein – dies gilt umso mehr für Studien an Indikationen, bei denen die Patienten bereits an Symptomen ihrer Erkrankung leiden, wie dies bei der rheumatoiden Arthritis der Fall ist. Während die ersten Studien mit Biologika (wie z. B. Etanercept) den Patienten die Möglichkeit des Studienabbruchs boten, so wurden die Zulassungsanforderungen später dahingehend verändert, dass für später untersucht Wirkstoffe in den entsprechenden Studien Konzepte wie „early escape“ oder Dosisanpassung, teils sogar unter Erhalt der Verblindung, verwendet werden konnten.

Auf der anderen Seite muss mit den fehlenden Werten auch im Rahmen der statistischen Analysen umgegangen werden. Als Standardmethode zur Ersetzung von fehlender Werte zu gilt Last Observation Carried Forward (LOCF). Auch in den Studien zu Etanercept wurde eine LOCF-Auswertung als primäre Analyse vorgenommen. Die LOCF Analysen waren in Protokoll und Analyseplan pre-spezifiziert und wurden (zumindest für den primären Endpunkt der Studien) durch Sensitivitätsanalysen gestützt. Im Zulassungsprozess von Etanercept sah die Behörde offensichtlich keine Gefahr einer Verzerrung zugunsten von Etanercept durch die unterschiedlichen drop-out Raten z.B. in der Phase III Studie 300-EU. Nach den damals gültigen *Points to Consider on Missing Data in Clinical Trials (CPMP/EWP/1776/99)* (European Medicines Agency, 2001) und der derzeitig gültigen *Guideline on Missing Data in Confirmatory Clinical Trials* (European Medicines Agency, 2010) ist bei der Ersetzung fehlender Werte so vorzugehen, dass die gewählte Methode die Prüfsubstanz nicht bevorteilen darf (konservativer Ansatz). Dies impliziert, dass die Zulassungsbehörde den verwendeten Ansatz als eine konservative Analysemethoden aufgefasst hat, zumindest jedoch, dass man davon ausgegangen ist, dass das LOCF Konzept die Ergebnisse nicht hin zu einem positiven Ergebnis für Etanercept beeinflusst hat, auch angesichts differentieller Abbruchraten. Sie hebt, wie auch das Institut, hervor, dass der Großteil der Studienabbrüche in der Zulassungsstudie (in beiden Gruppen) auf fehlende Wirksamkeit zurückzuführen war. Die Rate der *Completer* sei, so das CHMP, als Surrogat für die Wirksamkeit von Etanercept untersucht worden und habe statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Etanercept gezeigt (European Medicines Agency, 2004).

In der für das IQWiG relevanten und bewerteten TEMPO-Studie (0881A1-308-EU-AU) wurde zudem noch eine Sensitivitätsanalyse mit einem „Pattern Mixture Modell“ für den DAS28 durchgeführt. Das

Institut teilt die Einschätzung der Behörden offensichtlich nicht und führt zur Überprüfung der Robustheit der gewählten Methode angesichts möglicher Verzerrungen durch das differentielle Drop-Out eine Sensitivitätsanalyse durch. Die Sensitivitätsanalyse wurde nicht im Berichtsplan prä-spezifiziert und weder im Methodenpapier noch in der Fachöffentlichkeit diskutiert (Röhmel, 2012).

Die ungleiche Verteilung der Zahl der Studienabbrecher kann eine Verzerrung der Ergebnisse bewirken (Röhmel, 2012). Das Ausmaß der Verzerrung wird im vorliegenden Vorbericht A10-01 mit einer Sensitivitätsanalyse überprüft. Zu diesem Vorgehen möchten wir folgende Bedenken äußern:

1. Das Institut wählt einen Ansatz der Sensitivitätsanalysen, der in der Literatur nicht beschrieben ist (oder nicht zitiert wurde). Unseres Wissens liegen keine Untersuchungen zu den Eigenschaften dieser Methode vor. Auch in Standardpublikationen, die mehrere Ansätze vergleichen, wie z. B. von Carpenter (Carpenter und Kenward, 2007) und dem PSI (Burzykowski et al., 2010), findet dieser Ansatz keine Erwähnung, uns sind keine Untersuchungen zu Eigenschaften des Verfahrens bekannt. Andere in der Guideline genannten Sensitivitätsanalysen, wie z. B. eine Complete Case Analyse zur Stützung der primären Analyse, wurden nicht in Erwägung gezogen.
2. Ohne Angabe von Gründen wird ein Schwellenwert von 10 Prozentpunkten (siehe Röhmel 2012) festgelegt (s. S. 20). Sind die Unterschiede in den Abbruchraten aufgrund von Unwirksamkeit zwischen den Behandlungsgruppen über diesem Wert, wird eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, andernfalls nicht. Diese Festlegung beeinflusst das Verzerrungspotential auf Endpunkt-Ebene, und damit den Grad der Sicherheit der Aussage für das Gesamtergebnis. Einer Festlegung mit so schwerwiegenden Folgen sollte eine adäquate Rationale zugrunde liegen.
3. Es werden unrealistische Annahmen getroffen: Ein Patient, der aufgrund von Unwirksamkeit die Studie abgebrochen hat, wird mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit nicht den gleichen Verlauf der Endpunkte aufweisen wie ein Patient, der die Studie weiterführt, aus diesem Grund bricht er die Studie ja gerade ab. Genau davon geht der Ansatz allerdings aus: die fehlenden Werte werden durch die Werte der Patienten fortgeschrieben, die die Studie abgeschlossen haben. Dieses Vorgehen kommt dem Prinzip des „Missing Completely At Random (MCAR)“ gleich „This means that estimating the effect of intervention from those who do not have missing data will give a sensible estimate of intervention effect“ (Carpenter und Kenward, 2007). Carpenter betont in seiner Arbeit, dass bei fehlenden Werten nach MCAR für eine korrekte Effektschätzung auch die Werte der „Observed Data Only“ Analyse herangezogen werden können. Bei den im Vorbericht A10-01 vorliegenden Studien ist allerdings ein Muster offensichtlich, nach dem die Patienten die Studie abbrechen: Ist der Erkrankungsverlauf unbefriedigend, also nach eigenen Aussagen die Therapie ungenügend (unabhängig von der tatsächlich gegebenen Therapie, die ja verblindet gegeben wurde), so brechen die Patienten ab. Die Grundannahme der verwendeten Sensitivitätsanalysen ist damit verletzt. Wir sehen eher ein Abbruchmuster, das dem ‚Missing At Random‘ Prinzip folgt. Es scheint wahrscheinlich, dass bei einem Patient der aufgrund fehlender Wirksamkeit die Studie verlässt, dem Studienabbruch die Erfahrung schlechter Wirksamkeit vorangeht. In diesem Fall scheint bereits die LOCF-Analyse konservativ.
4. Das verwendete Verfahren führt zu hyperkonservativen Ergebnissen, die in Ihrer Interpretation nicht mehr nachvollziehbar sind, wie das folgende Beispiel einer Responderanalyse zeigen soll:

Aus den Angaben der Response-Analyse für den Kontrollarm wird eine eigene Response-Rate der Completer errechnet, indem die absolute Anzahl der Responder ins Verhältnis zur Anzahl der Patienten, die die Studie beendet haben gesetzt wird. Diese Rate wird unabhängig vom Therapiearm auf alle Patienten übertragen, die die Studie vorzeitig abgebrochen haben.

TEMPO-Studie (0881A1-308- EU/AU) (HAQ)	Ursprüngliche Responder Auswertung n/N (%)	Abbrüche wg. fehlender Wirksamkeit n*(%)	Rest (N-n*)	Response-Rate der Studienbeender	Zusätzliche Responder	Neue Response- Rate
Etanercept + MTX	202/231 (87,4)	11 (5)	220		$11 \cdot 0,8888 \approx 10$	$213/231 = 92,22\%$
Placebo + MTX	168/228 (73,3)	39 (17)	189	168/189 (88,88)	$39 \cdot 0,8888 \approx 35$	$203/228 = 89,04\%$

Die Konsequenzen dieses Vorgehens werden anhand eines (fiktiven) Zahlenbeispiels dargestellt:

In einer Studie mit $n=200$ Patienten werden zwei Therapien verglichen (100 Patienten je Therapiearm). Patienten und Arzt haben die Möglichkeit, bei Unwirksamkeit der Therapie die Studie zu beenden. Der Therapieerfolg wird anhand eines validierten Kriteriums beurteilt.

In Therapie A brechen 70 Patienten (70%) die Studie aufgrund von Unwirksamkeit ab. Alle 30 in der Studie verbleibenden Patienten erreichen den klinischen Endpunkt Response (Response-Rate der Completer = 100%).

In Therapie B brechen 10 Patienten (10%) die Studie aufgrund von Unwirksamkeit ab. Alle 90 in der Studie verbleibenden Patienten erreichen den klinischen Endpunkt Response (Response-Rate der Complete = 100%).

Wählt man nun den Ansatz des Last Observation Carry Forward (LOCF), so beträgt die Response-Rate für Medikament A $\text{Response} = 30\%$ ($= 30\% \cdot 100\% + 70\% \cdot 0$), für das Medikament B $\text{Response} = 90\%$. Die Ergebnisse der Analyse spiegeln also das erwartete und naheliegende Bild ab, dass Medikament B besser wirkt als Medikament A. Die Wirksamkeit zeigt sich in der unterschiedlichen Abbruchrate.

Wählt man im Vergleich dazu das im Vorbericht A10-01 gewählte Verfahren, so beträgt die Response-Rate für Medikament A 100% ($30\% \cdot 100\% + 70\% \cdot 100\%$), für das Medikament B ebenfalls 100% ($90\% \cdot 100\% + 10\% \cdot 100\%$). Die Medikamente A und B werden in dieser Sensitivitätsanalyse nicht mehr unterschieden.

Das Beispiel zeigt, dass der gewählte Ansatz zu viel zu konservativen Ergebnissen führt. Diese Analyse stellt ein wirksames Medikament mit einem sehr viel weniger wirksamen Medikament gleich.

Den Autoren lagen allerdings auch keine Originaldaten vor, um alternative Imputationsverfahren anzuwenden.

Imputationsverfahren zur Ersetzung von fehlenden Werten ersetzen patientenindividuelle Werte, wobei die „Vorgeschichte“ bis zum Studienabbruch berücksichtigt wird. Ab diesem Zeitpunkt fehlende Werte werden ersetzt durch plausible, logische Werte, die man bei Patienten ähnlicher Vorgeschichte beobachtet hat und die nicht abgebrochen haben.

In „Single Imputation“ Methoden wird pro Patient und fehlendem Wert nach einem gewissen Schema (z.B. Responder) nur ein Wert ersetzt. Diese Single Imputationsverfahren haben den

Nachteil, dass starke Annahmen (z. B. Responderraten bei Patienten, die wegen Therapieversagen die Studie abbrechen, sind gleich den Responderraten bei Patienten, die die Studie fortführen oder aus einem anderen Grund als Therapieversagen abbrechen) gemacht werden müssen (vgl. (Carpenter und Kenward, 2007)). Neuere, sogenannte multiple Imputationsverfahren überkommen diese Nachteile und sind in den letzten Jahren intensiv erforscht worden. Auch die neuesten Guidelines erkennen diese Verfahren an.

In den multiplen Imputationsverfahren werden mehrere Rechenzyklen durchlaufen und dadurch mehrere Werte als Ersatz für einen fehlenden Wert erstellt. Das Vorgehen hat den Vorteil, dass der zugrundeliegenden Variabilität der Endpunkte – hätte man sie beobachten können – Rechnung getragen wird. Die Verfahren (z.B. Propensity Score, Multiple Regression, MCMC) zur multiplen Imputation unterscheiden sich dabei nur in der mathematisch-statistischen Methodik, mit der plausible Werte abgeleitet werden.

Im Anschluss an die Imputation werden die erforderlichen Auswertungen pro Imputationszyklus durchgeführt und die Ergebnisse dieser Analysen dann im Anschluss mathematisch zusammengefasst.

Die Analyse mit einem „Repeated Measurement Mixed Linear Model“ gehört zu den Likelihood-basierten Verfahren. Hier werden in einem Messwiederholungsmodell der relevante Krankheitsverlauf berücksichtigt und dadurch eine unverzerrte Schätzung unter der Annahme „Missing At Random (MAR)“ bei Berücksichtigung des Verlaufs dargestellt.

Um ein potentiell Verzerrungspotential durch die ungleiche Verteilung der Therapieabbrecher in den Therapiegruppen zu überprüfen, haben wir auf Basis der Originaldaten für die TEMPO-Studie (O881A1-308-EU/AU) für die relevanten Endpunkte alternative, in der Literatur beschriebene Ansätze post hoc berechnet. Von ad hoc-Ansätzen haben wir hier bewusst Abstand genommen, da diese in der Literatur als eher unterlegen beschrieben wurden (Wood et al., 2005).

Folgende Verfahren zum Umgang mit fehlenden Werten wurden herangezogen:

- 1 Propensity Score Multiple Imputation
- 2 Multiple Regression Imputation
- 3 MCMC Multiple Imputation with no priors
- 4 Mixed linear model (Mixed-effect Models for Repeated Measures [MMRM])

Einen guten Überblick über die Verfahren finden sich in Carpenter 2007 (Carpenter und Kenward, 2007); Siddiqui 2009 vergleicht LOCF und Mixed Linear Model (Siddiqui et al., 2009) und das PSI gibt konkrete Handlungsempfehlungen (Burzykowski et al., 2010).

Im Vorbericht A10-01 wird das Endpunkt-bezogene Verzerrungspotential mittels Sensitivitätsanalysen überprüft für:

- Schmerzhafte Gelenke (s. S. 268 f)
- Geschwollene Gelenke (s. S. 271)
- Körperlicher Funktionsstatus (gemessen am HAQ-DI, s. S. 284)

Für diese Parameter haben wir die oben genannten Verfahren anhand des patientenindividuellen

Datensatzes durchgeführt.

Schmerzhafte Gelenke

Im Folgenden sind die Ergebnisse der anhand der Originaldaten durchgeführten Sensitivitätsanalysen aufgeführt:

Imputations-methode	N	Gruppe	Wert bei Studienbeginn (BL) ⁰	Wert bei Studienende (EOS)	Relative Änderung verglichen zu BL	Gruppenunterschied relative Mittelwertdifferenz [95%-KI]; p-Wert
MCMC	231	ETN + MTX	34,39 (14,91)	8,15 (10,71)*	-0,77 (0,29)*	-0,12 [-0,18; -0,06] \$; p<0,0001*#
	228	PLA + MTX	33,18 (13,46)	10,76 (9,9)*	-0,65 (0,32)*	
Prop. Score MI	231	ETN + MTX	34,39 (14,91)	7,77 (12,77)*	-0,77 (0,41)*	-0,11 [-0,26; 0,04] \$; p=0,1446*#
	228	PLA + MTX	33,18 (13,46)	9,86 (13,71)*	-0,65 (0,56)*	
Multiple regression imputation	231	ETN + MTX	34,39 (14,91)	7,94 (10,76)*	-0,77 (0,28)*	-0,1 [-0,16; -0,04] \$; p=0,0012
	228	PLA + MTX	33,18 (13,46)	10,18 (9,53)*	-0,68 (0,30)*	
Mixed linear model	231	ETN + MTX	34,39 (14,91)	10,63 (14,64)*	-0,72 (0,34)*	-0,09 [-0,14; -0,04] \$; p=0,0011
	228	PLA + MTX	33,18 (13,46)	13,38 (13,98)*	-0,60 (0,37)*	
LOCF	231	ETN + MTX	34,39 (14,94)	7,95 (12,51)	-0,79 (0,28)	-0,2 [-0,27; -0,13] \$; p<0,0001
	228	PLA + MTX	33,18 (13,46)	12,96 (13,67)	-0,59 (0,44)	
IQWiG	231	ETN + MTX	34,22 (14,77)	k.A.	k.A.	-8,05 [-20,33; 4,23]; n.s.
	228	PLA + MTX	33,08 (13,41)	k.A.	k.A.	

⁰ Werte ohne Imputation

* Den Berechnungen liegen n=10 Simulationen zugrunde; EOS wurde aus Gründen der Imputation definiert als Woche 152

ANCOVA mit baseline-Werten als Kovariable

⁵ Effektschätzer für den Behandlungsunterschied, bereinigt nach Intercept und Baseline.

Durch die gewählte Methode der Sensitivitätsanalyse ergab sich im Vorbericht A10-01 eine berechnete Mittelwertdifferenz von -8,05 [20,33; 4,23] und es zeigte damit keine statistische Signifikanz. Demgegenüber ist der geschätzte Gruppenunterschied nach den Imputationsmethoden mittels LOCF, MCMC und Multiple Regression signifikant. Auch in der Analyse mittels Mixed Linear Model konnte eine Signifikanz nachgewiesen werden. Es kann für die TEMPO-Studie (0881A1-308-EU/AU) also von robusten Ergebnissen ausgegangen werden.

Somit ergibt sich gemäß der im Vorbericht A10-01 angewandten Logik für den Endpunkt der schmerzhaften Gelenke ein Beleg für einen Nutzen von Etanercept.

Geschwollene Gelenke

Im Folgenden sind die Ergebnisse der anhand der Originaldaten durchgeführten Sensitivitätsanalysen aufgeführt:

Imputations-methode	N	Gruppe	Wert bei Studienbeginn (BL) ⁰	Wert bei Studienende (EOS)	Relative Änderung verglichen zu BL	Gruppenunterschied Mittelwertsdifferenz [95%-KI]; p-Wert
MCMC	231	ETN + MTX	22,15 (11,40)	4,10 (5,81)*	-0,80 (0,26)*	-0,12 [-0,18;-0,06] [§] ; p<0,0001 * [#]
	228	PLA + MTX	22,65 (10,76)	6,42 (6,29)*	-0,68 (0,32)*	
Prop. Score MI	231	ETN + MTX	22,15 (11,40)	3,36 (6,98)*	-0,84 (0,36)*	-0,07 [-0,15; 0,01] [§] ; p=0,089
	228	PLA + MTX	22,65 (10,76)	4,56 (7,25)*	-0,77 (0,40)*	
Multiple regression imputation	231	ETN + MTX	22,15 (11,40)	3,96 (5,87)	-0,81 (0,25)*	-0,12 [-0,18; -0,06] [§] ; p=0,0003* [#]
	228	PLA + MTX	22,65 (10,76)	6,14 (6,34)	-0,70 (0,32)*	
Mixed linear model	231	ETN + MTX	22,15 (11,40)	5,30 (8,57)*	-0,72 (0,34)*	-0,13 [-0,18; -0,07] [§] ; p<0,0001
	228	PLA + MTX	22,65 (10,76)	7,78 (9,43)*	-0,90 (0,18)*	
LOCF	231	ETN + MTX	22,15 (11,42)	3,74 (6,87)	-0,82 (0,31)	-0,17 [-0,25; -0,09] [§] ; p<0,0001 [#]
	228	PLA + MTX	22,65 (10,78)	7,64 (10,13)	-0,65 (0,50)	
IQWiG	231	ETN + MTX	22,15 (11,42)	k.A.	k.A.	-7,52 [-19,95; 4,90]; n.s.
	228	PLA + MTX	22,65 (10,78)	k.A.	k.A.	

⁰ Werte ohne Imputation

* Den Berechnungen liegen n=10 Simulationen zugrunde; EOS wurde aus Gründen der Imputation definiert als Woche 152

[#] ANCOVA mit Baseline-Werten als Kovariable

[§] Effektschätzer für den Behandlungsunterschied, bereinigt nach Intercept und Baseline.

Durch die gewählte Methode der Sensitivitätsanalyse ergab sich im Vorbericht A10-01 eine berechnete Mittelwertdifferenz von -7,52 [-19,95; 4,90] und zeigte damit keine statistische Signifikanz. Demgegenüber ist der geschätzte Gruppenunterschied nach den Imputationsmethoden mittels LOCF, MCMC und Multiple Regression signifikant. Auch in der Analyse mittels Mixed Linear Model konnte eine Signifikanz nachgewiesen werden. Es kann für die TEMPO-Studie (0881A1-308-EU/AU) also von robusten Ergebnissen ausgegangen werden.

Somit ergibt sich gemäß der im Vorbericht A10-01 angewandten Logik für den Endpunkt der geschwollenen Gelenke ein Beleg für einen Nutzen von Etanercept.

Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)

Als validierte MCID wird ein Wert von -0,22 angegeben. Wenn Werte von -0,22 relevant sind, sind

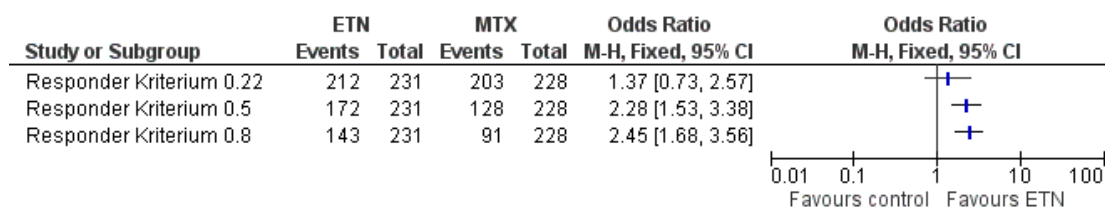
kleinere Werte erst recht relevant. Die deskriptiven Tabellen zeigen, dass der Anteil der Responder mit abnehmendem Schwellenwert sinkt. Daher sollten auch die strengeren Schwellenwerte berücksichtigt werden.

Eine Sensitivitätsanalyse nach der im Vorbericht A10-01 angewandten Methode zeigt für die Werte -0,5 und -0,8 signifikante Effekte. Nach der verwendeten Methode sind daher die Werte für die HAQ-DI Responder -0,5 und -0,8 als robust zu beurteilen.

3-Jahres Daten TEMPO-Studie (0881A1-308-EU/AU)

Endpunkt (Response Kriterium)	ETN+MTX n/N (%)	Placebo+MTX n/N (%)	Effektschätzer ETN vs MTX OR [95%-KI]; p-Wert
Primäre Analyse			
HAQ-DI Response (<-0,22)	202/231 (87,4)	168/228 (73,7)	OR: 2,49 [1,53; 4,05]; < 0,01
HAQ-DI Response (<-0,5)	165/231 (71,4)	106/228 (46,5)	OR: 2,88 [1,96; 4,23]; < 0,01
HAQ-DI Response (<-0,8)	138/231 (59,7)	75/228 (32,9)	OR: 3,03 [2,07; 4,43]; < 0,01
Sensitivitätsanalyse			
HAQ-DI Response (<-0,22)	212/231	203/228	OR: 1,37 [0,73; 2,57]; 0,32
HAQ-DI Response (<-0,5)	172/231	128/228	OR: 2,28 [1,53; 3,38]; <0,01
HAQ-DI Response (<-0,8)	143/231	91/228	OR: 2,45 [1,68; 3,56]; <0,01

Sensitivitätsanalysen



Im Folgenden sind die Ergebnisse der anhand der stetigen Originaldaten durchgeführten Sensitivitätsanalysen aufgeführt. Die imputierten Daten wurden dann nach der Responder Definition mit dem Cut-Off analysiert. Das Mixed Linear Model wurde nicht angewandt da es sich hier im binäre Daten handelt.

Imputations-methode	N	Gruppe	Remissionsrate n (%)	Gruppenunterschied Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert
MCMC	231	ETN + MTX	88,83 % *	OR: 2,64 [1,40; 4,99] * p=0,0031
	228	PLA + MTX	74,96 % *	
Prop. Score MI	231	ETN + MTX	85,37 % *	OR: 1,96 [1,13; 3,42]; * p=0,0172
	228	PLA + MTX	74,78 % *	
Multiple Regression Imputation	231	ETN + MTX	88,61 % *	OR: 2,66 [1,46; 4,87]; * p=0,0017
	228	PLA + MTX	74,65 % *	
LOCF	231	ETN + MTX	202 (87,45)	OR: 2,60 [1,60; 4,23]; p<0,0001
	228	PLA + MTX	166 (72,81)	
IQWiG	231	ETN + MTX	202 (87,4)	OR: 1,46 [0,77; 2,75]; n.s.
	228	PLA + MTX	168 (73,7)	

* Den Berechnungen liegen n=10 Simulationen zugrunde; EOS wurde aus Gründen der Imputation definiert als Woche 152.

Bei der im Vorbericht A10-01 gewählten Methode der Sensitivitätsanalyse ergab sich eine

berechnete Odds Ratio (OR) von 1,46 [0,77; 2,75] für einen Cut Off von -0,22 und zeigte damit keine statistische Signifikanz. Demgegenüber ist der geschätzte Odds Ratio nach den Imputationsmethoden mittels LOCF, Propensity Score, MCMC und Multiple Regression signifikant. Es kann für die TEMPO-Studie (0881A1-308-EU/AU) also von robusten Ergebnissen ausgegangen werden.

Somit ergibt sich gemäß der im Vorbericht A10-01 angewandten Logik für den Endpunkt des körperlichen Funktionsstatus ein Beleg für einen Nutzen von Etanercept.

4.2 Anerkennung der radiologischen Nullprogression als patientenrelevanter Endpunkt

Nicht in die Nutzenbewertung einbezogen wurde der mTSS und die radiologische Nullprogression als Messgröße. Pfizer regt an, den mTSS und die radiologische Nullprogression als Messgröße für patientenrelevante strukturelle Gelenkveränderungen anzuerkennen.

Die Ergebnisse zur "radiologischen Nullprogression" sind im Vorbericht A10-01 in Anhang I aufgeführt, allerdings nicht in die Nutzenbewertung eingeflossen: „Ob diese einen validen Surrogatendpunkt für das Auftreten von strukturellen Gelenkveränderungen darstellt, ist derzeit aber unklar.“ Etanercept ist in Anhang I mit der Tempo-Studie vertreten (ETN+MTX: 72,8 % radiologische Nullprogression, Placebo+MTX: 49,5 %).

Korrelation zwischen TSS und HAQ-DI

Im Berichtsplan vom 09.05.2011 wird intensiv die Berücksichtigung radiologischer Progression in der Bewertung diskutiert (Absatz 2.3.2.4). Insbesondere wird auf die Studie von Ødegård verwiesen (Odegard et al., 2006). Sie beschreibt „anhand von Daten aus einer Kohortenstudie mit 238 Patienten, dass eine Veränderung von 10 Einheiten auf dem Sharp Score zu einer Veränderung von 0,03 Einheiten des HAQ-DI führt. Allerdings gilt für den HAQ-DI eine Veränderung von $\geq 0,22$ Einheiten als patientenrelevant.“

In einer jüngeren Studie (Smolen et al., 2010) wird bestimmt, wie viele HAQ-DI-Einheiten einer Einheit im TSS-Score entspricht. Dieser Wert wurde aus der BELIRA-Studie ermittelt und anhand zahlreicher klinischer Studien bestätigt. Der gefundene Wert beträgt 0,01 HAQ-DI-Einheiten pro 1 TSS-Punkt. Die Korrelation zwischen DAM-HAQ-EP und TSS bei 17 Behandlungsarmen aus RCT beträgt $r=0,829$.

In diesem Modell wird zwischen einem Aktivitäts-Anteil und einem Damage-Anteil des HAQ-DI unterschieden, wobei sich der Aktivitätsanteil (Act-HAQ) kurzfristig unter medikamentöser Therapie verbessert, der Damage-HAQ-Anteil dagegen nicht ($\text{Dam-HAQ} = \text{HAQ-EP} - \text{ACT-HAQ}$, HAQ-EP ist der HAQ bei Endpunkt). Der Damage-HAQ-Anteil stellt also die körperliche Beeinträchtigung durch die irreversible Knochendestruktion dar.

Aus den unterschiedlichen Studienarmen zahlreicher RCT wurden die HAQ-DI-Verschlechterungen aus der radiologischen Progression gemäß der oben aufgeführten Methode berechnet und auf ein Jahr normiert. Der irreversible HAQ-DI-Anstieg beträgt bei Patienten, die Placebo erhalten, 0,067, bei DMARD-Patienten 0,025 und bei Patienten mit einem TNF-Inhibitor in Kombination mit Methotrexat 0,006. Dies bedeutet, dass nach 10 Jahren Erkrankungsdauer in der Gruppe der DMARD-behandelten Patienten der patientenrelevante Wert der HAQ-DI-Änderung von 0,22 mit 0,25 überschritten ist.

In der Studie wird darauf hingewiesen, dass die Hypothese simplifiziert ist und die dargestellten Zusammenhänge möglicherweise nicht sämtlich linear sind. Trotzdem spricht die gute Korrelation über unterschiedliche Studienpopulationen und Behandlungsstrategien hinweg für die Validität der Hypothese (Smolen et al., 2010).

Die Autoren einer weiteren, aktuellen Studie betrachten den Zusammenhang zwischen der „physical disability“ und der radiologischen Progression (Aletaha et al., 2011). Daten aus unterschiedlichen RCT mit Adalimumab, Etanercept, Infliximab und Leflunomid von Patienten in klinischer Remission wurden gepoolt ausgewertet. Bei diesen Patienten wird der HAQ-DI, der in Remission die Behinderung aufgrund der vorherigen krankheitsbedingten radiologischen Progression widerspiegelt,

mit dem Sharp Score korreliert, wobei die Domänen Joint Space Narrowing (JSN) und Erosion (ERO) separat ausgewertet werden. In der univariaten Analyse sind die HAQ-DI-Werte signifikant höher in den höheren Tertilen der beiden Domänen JSN und ERO (ERO: 0,21, 0,25, 0,35; JSN: 0,19, 0,24, 0,39; $p < 0,001$ für beide).

Scott et al. stellen in einer Übersichtsarbeit den Zusammenhang zwischen der auftretenden Gelenkzerstörung und Invalidität bei Patienten mit rheumatoider Arthritis dar. Insgesamt kommt es bei Patienten mit rheumatoider Arthritis über die ersten 20 Jahre der Erkrankung zu einer konstant fortschreitenden Zerstörung der entzündeten Gelenke. Dies trägt etwa zu 25% zur Invalidität (gemessen mittels des HAQ-DI) einer ausgeprägten rheumatoiden Arthritis bei. Der Zusammenhang zwischen den destruktiven Gelenkveränderungen und dem HAQ-DI war bei Patienten mit einer etablierten rheumatoiden Arthritis (Krankheitsdauer > 8 Jahre) am deutlichsten ausgeprägt. Die Autoren folgern hieraus, dass die Verhinderung der radiologischen Progression (Nullprogression) bei einer frühen aber auch der etablierten rheumatoiden Arthritis, die Funktion der Gelenke erhält (Scott et al., 2000).

Diese Ergebnisse stellen den direkten, numerischen Zusammenhang zwischen der körperlichen Funktionseinschränkung und radiologischer Progression dar.

Erfassung manueller Fertigkeiten

Batcho et al. beschreiben die Verwendung und den Wert des Abilhand-Fragebogens zur Bewertung der manuellen Fertigkeiten. Mit Hilfe des Fragebogens werden anhand von 27 Fragen die manuellen Fertigkeiten bewertet. Es ist jeweils eine von 3 Antworten möglich: Unmöglich, schwierig und einfach (Batcho et al., 2011).

In einer weiteren Studie wird eine gute Reproduzierbarkeit der Erhebung sowie eine gute Korrelation zwischen dem Abilhand-Fragebogen und jeweils HAQ-DI, DAS und radiologischem Score gefunden (Durez et al., 2007). 6 von 41 Patienten der Studie wurde der Fragebogen vor und nach TNF-Inhibitor-Therapie vorgelegt; paired t-test zeigte eine signifikante Verbesserung der manuellen Fertigkeit ($p = 0,03$).

Der Abilhand-Fragebogen wurde bisher nicht in RCT verwendet. Auch ist es mit Hilfe dieses Assessment-Instrumentes nicht möglich, zwischen Einschränkungen der Handfunktion durch die Deformität der Hand oder durch die aktuelle Krankheitsaktivität (Schmerzen, Schwellungen) zu unterscheiden.

Messung von Handdeformitäten

Highton et al. beschreiben die Verwendung des anatomischen Hand-Index bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (Highton et al., 2005). Der Index (offener Handspann minus geschlossener Handspann geteilt durch die laterale Höhe der Hand) stellt ein Maß für die Deformität dar und wird in dieser Studie bei 145 Patienten mit RA zu den Zeitpunkten 0, 9 Monate sowie nach 4 Jahren bestimmt. Der Index steigt mit zunehmender Krankheitsdauer, wobei Änderungen erst nach 1 Jahr messbar werden. Es wird eine Korrelation zur radiologischen Progression (TSS) sowie in geringerem Ausmaß zum DAS festgestellt. Die Autoren merken zum Stellenwert des Hand-Index in der Diskussion an, dass dieser dann zur Kontrolle des Krankheitsverlaufes verwendet werden kann, wenn keine Röntgenbilder zur Verfügung stehen. Dies bedeutet, dass die Korrelation zwischen radiologischer Progression und Deformitäten der Hände evident ist. Methodisch merken die Autoren an, dass der

Hand-Index nicht nur die Deformation misst, sondern dass die Handspann-Parameter auch durch die aktuelle Krankheitsaktivität (Schmerzen, Schwellungen) beeinflusst werden. Die Autoren folgern: „Our data therefore suggest that the hand index is not as ‘clean’ a measure of damage as the Sharp index”.

Grundsätzlich ist die Durchführung von Studien zum Zusammenhang zwischen radiologischer Progression und strukturellen Veränderungen sowohl aus methodischen (lange Studiendauer > 10 Jahre) als auch aus ethischen Gründen schwierig. Es ist jedoch davon auszugehen, dass Patienten bei denen keine radiologischen Veränderungen beobachtet werden (radiologische Nullprogression) auch keine strukturellen Schäden entwickeln.

Radiologische Nullprogression als patientenrelevanter Endpunkt

Surrogatendpunkte sind üblicherweise Parameter, die nur indirekt im Zusammenhang mit einem patientenrelevanten Endpunkt stehen. Mithilfe von Röntgenbildern werden aber hier direkt Veränderungen der Finger- Hand- und Fußgelenke abgebildet. Deren Ausprägung wird mithilfe des Sharp-Scores ermittelt, wobei die Erosionen die knöchernen Schäden und die Gelenkspaltverschmälerungen den Abbau der Gelenkknorpel abbilden. Wie bereits weiter oben erörtert wurde, führen diese Veränderungen im Verlauf zu irreversiblen Schädigungen, die zu einem großen Teil zur Invalidität der betroffenen Patienten beitragen und signifikant mit dem Krankheitsverlauf bis zur Ersttherapie assoziiert sind (siehe Ref 66: Jansen LM, et al. *Predictors of radiographic joint damage in patients with early rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis* 2001 Oct;60(10):924-7. In: *Interdisziplinäre Leitlinie: Management der frühen rheumatoiden Arthritis* (Schneider et al., 2011)). Daher stellt die Hemmung der radiologischen Progression (radiologische Nullprogression) durch einen frühzeitigen Einsatz von DMARD (konventionell und biologisch) ein wichtiges Prinzip der aktuellen Therapieempfehlungen der DGRh dar (Schneider et al., 2011). So stellt eine radiologische Nullprogression einen direkten patientenrelevanten Endpunkt dar und ist kein Surrogatendpunkt.

Zusammenfassend kann also festgehalten werden, dass die Deformierung der Finger- und Handgelenke durch die chronische Entzündung der rheumatoiden Arthritis direkt zu Deformitäten der Hände führt. Dieser Zusammenhang ist evident und bedarf keiner weiteren Belege. Die in der Literatur beschriebenen Methoden zur Messung der Handfunktion und des Hand-Index sind leider kein unabhängiges Maß für die Deformation der Hände, da diese Messgrößen immer durch die aktuelle Krankheitsaktivität (Schmerzen und Schwellungen) beeinflusst werden.

Röntgenaufnahmen der Hände können hingegen die Veränderungen der Finger- und Handgelenke besser als andere Methoden abbilden. Diese werden in klinischen Studien nicht deskriptiv, sondern numerisch mittels des Sharp-Scores erfasst, der direkt die Veränderungen an den Hand- und Fingergelenke sowie der Fußgelenke abbildet. In den oben zitierten Studien konnte mithilfe von Auswertungen von mehreren RCT eine direkte Korrelation zwischen Sharp-Score und Funktionseinschränkung nachgewiesen werden. Zudem haben Deformitäten zusätzlich zu den Funktionseinschränkungen negative Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten. Ab welchem absoluten Sharp-Score Deformationen patientenrelevant werden, ist nicht untersucht. Allerdings ist das Therapieziel radiologische Nullprogression für alle Patienten relevant, da diese strukturelle Veränderungen und dadurch bedingte konsekutive Funktionseinschränkungen ausschließt. Daher ist die radiologische Nullprogression in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.

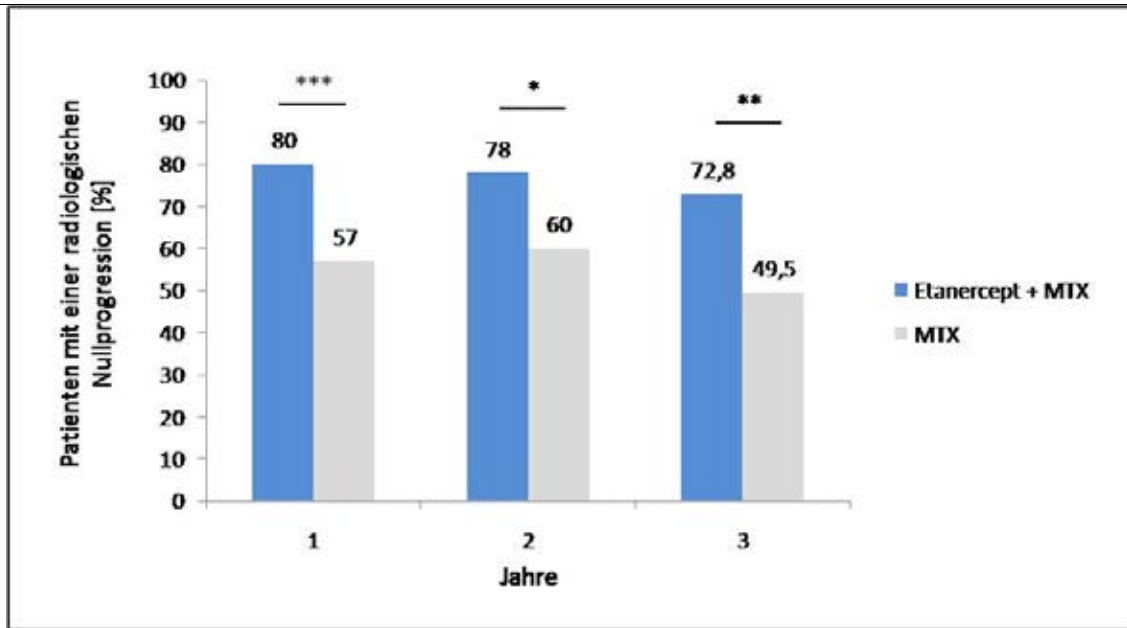
4.3 Hemmung der radiologischen Progression durch Etanercept

Wie unter Punkt 4.2 aufgeführt, stellt die radiologische Nullprogression nach Einschätzung von Pfizer einen patientenrelevanten Endpunkt dar, der in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen ist. Im Folgenden wird die Hemmung der radiologischen Progression durch Etanercept dargestellt.

Primärer Endpunkt der TEMPO-Studie (0881A1-308-EU/AU) war neben der AUC des numerischen Index des ACR-Ansprechen (ACR-N-AUC-Wert) über 24 Wochen, die Veränderung des mTSS über 52 Wochen. Die Ergebnisse zeigen im Vergleich zu einer Methotrexat-Monotherapie eine signifikant geringere Veränderung des TSS bei Patienten die mit Etanercept in Kombination mit Methotrexat behandelt wurden. Die durchschnittlich Veränderung des TSS lag in der Kombinationstherapiegruppe bei -0,54 (95% CI -1,00, -0,07) und in der Methotrexat-Gruppe bei 2,80 (95% CI 1,08, 4,51). Dadurch ergibt sich nach einem Jahr ein durchschnittlicher Unterschied in der Veränderung des TSS von -3,34 [95% CI -4,86, -1,81], $p < 0,0001$). Neben einem Unterschied in der absoluten Veränderung des TSS erreichten auch signifikant mehr Patienten mit der Kombinationstherapie von Etanercept mit Methotrexat eine radiologische Nullprogression (TSS < 0) als mit Methotrexat allein (80% [95% CI 74, 85] vs. 57% [95% CI 50, 64] $p < 0,0001$) (Klareskog et al., 2004).

Nach 2 Jahren hatten 78% der Patienten, die Etanercept in Kombination mit Methotrexat erhielten, eine radiologische Nullprogression. Im Vergleich dazu erreichten dies nur 60% der Patienten die mit Methotrexat alleine behandelt wurden ($P < 0,05$). Dabei zeigte der Durchschnitt der Kombinationskohorte eine Verbesserung des TSS von -0.56 (95% CI - 1,05, -0,06) wohingegen die Progression in der Methotrexat Gruppe im Durchschnitt weiter fortschritt (TSS 3,34 [95 CI 1,18 5,50]; $P < 0,05$) (van der Heijde et al., 2006).

Die 3 Jahresdaten der TEMPO-Studie (0881A1-308-EU/AU) bestätigen die langfristige Wirksamkeit der Kombinationstherapie von Etanercept und Methotrexat auf die radiologische Progression. So war die durchschnittliche Veränderung des TSS in dieser Gruppe signifikant niedriger als unter einer Methotrexat-Monotherapie (-0,14 [95% CI -1,07, 0,78] vs. 5,95 [95% CI 2,96, 8,94]; $P < 0,01$). Auch erreichten mehr Patienten unter der Kombinationstherapie eine radiologische Nullprogression als unter Methotrexat (72,8% vs. 49,5%; $P < 0,01$) (van der Heijde et al., 2007; van der Heijde et al., 2008).



Die Daten der TEMPO-Studie (0881A1-308-EU/AU) geben damit einen Hinweis auf einen Nutzen von Etanercept in Kombination mit Methotrexat in Bezug auf die Verhinderung von strukturellen Gelenkveränderungen und sind bei der Beurteilung von Etanercept zu berücksichtigen.

Zur Beurteilung der Hemmung der radiologischen Progression durch Etanercept in der Monotherapie liegt eine Studie (0881A1-315-JA) vor.

In der 0881A1-315-JA Studie erreichten nach 52 Wochen signifikant mehr Patienten unter Etanercept eine radiologische Nullprogression als unter Methotrexat (43,6 % vs. 22,8%; $P=0,0001$). Auch bei der Veränderung des mTSS, des Joint Space Narrowing Scores, und Erosion Scores war Etanercept einer Methotrexat Therapie signifikant überlegen.

Veränderung radiologischer Parameter nach 52 Wochen.

Parameter	N	Gruppe	Wert bei Studienbeginn (BL)	Veränderung verglichen zu BL	p-Wert
mTSS	181	ETN	41,98 (41,51)	1,74 (0,45)	$p < 0,0001$
	171	MTX	43,01 (46,78)	5,11 (0,58)	
JSN Score	181	ETN	16,75 (19,11)	1,31 (0,33)	$p < 0,0001$
	171	MTX	17,92 (21,93)	4,39 (0,66)	
Erosion Scores	181	ETN	25,23 (23,88)	2,03 (0,48)	$p < 0,0001$
	171	MTX	25,09 (26,30)	5,43 (0,64)	

Die Daten der 0881A1-315-JA Studie geben damit einen Hinweis auf einen Nutzen von Etanercept in der Monotherapie in Bezug auf die Verhinderung von strukturellen Gelenkveränderungen und sind bei der Beurteilung von Etanercept zu berücksichtigen

4.4 Graphische Darstellung der Evidenzlage für die verschiedenen bewerteten Substanzen

Bei dem Projektumfang und der großen Zahl von Ergebnissen ist zweifelsfrei eine übersichtliche Zusammenfassung der Daten erforderlich. Die vom Institut gewählte Form der Darstellung ist jedoch irreführend.

Die in der Tabelle 364 auf den Seiten 536ff gewählte Darstellung zur Beleglage aller Wirkstoffe lädt zu einem undifferenzierten direkten Vergleich der einzelnen Wirkstoffe ein. Das „Pfeilschema“ impliziert einen direkten (unadjustierten) Vergleich beim Leser: „Je mehr Pfeile nach oben zeigen, desto besser ist das Produkt“. Diese Interpretation ist allerdings nicht zutreffend. Durch das „Pfeilschema“ wird lediglich die anhand der vom Institut gewählten Kriterien für die Nutzenbewertung ermittelte Evidenz im Vergleich zu Methotrexat dargestellt. Dabei werden die unterschiedlichen Rahmenbedingungen der Studien völlig außer Acht gelassen (Studiendauer, Patientencharakteristika wie z.B. Vorbehandlung, externe Validität der Studien, zeitlicher Kontext (zwischen der Zulassung der älteren Wirkstoffe und der neueren liegen 10 Jahre), Änderungen in den Anforderungen der Zulassungsbehörden im Laufe der Entwicklung neuer Antirheumatika, Konzepte wie „early rescue criterion“, etc.). Eine qualitative Aussage zum Umfang des Nutzens der Biologika ist in dieser Form nicht möglich und das „Pfeilschema“ daher für einen Vergleich der Biologika untereinander ungeeignet.

Es sind jedoch zahlreiche systematische Reviews zur vergleichenden Bewertung von Biologika in der rheumatoiden Arthritis publiziert. Unter Verwendung verschiedenster Ansätze der indirekten Vergleiche kommen sie zu dem Ergebnis, dass die Biologika in ihrer Wirkung vergleichbar sind. Allerdings beschreiben sie auch übereinstimmend eine Tendenz der Überlegenheit der TNF-Inhibitoren gegenüber den anderen Biologika mit anderen Wirkmechanismen sowie eine Überlegenheit von Etanercept und Certolizumab gegenüber den anderen Biologika (Launois et al., 2011; Orme et al., 2011; Schiffner-Rohe, 2012; Schmitz et al., 2012; Turkstra et al., 2011).

Das Methodenpapier des Instituts lehnt für seine „klassische“ Nutzenbewertung, wie sie in diesem Fall vorliegt, aufgrund methodischer Probleme einen wie von den Autoren der systematischen Reviews durchgeführten adjustierten indirekten Vergleich ab (siehe IQWiG-Methodenpapier 4.0 vom 23.09.2011, S. 142: „Allerdings gibt es noch zahlreiche ungelöste methodische Probleme, sodass gegenwärtig von einer routinemäßigen Anwendung dieser Methoden im Rahmen der Nutzenbewertung abzuraten ist. Aus diesem Grund verwendet das Institut zur Nutzenbewertung von Interventionen primär direkt vergleichende Studien [...], d. h., Aussagen für die Nutzenbewertung werden i. d. R. nur aus Ergebnissen direkt vergleichender Studien abgeleitet.“). Daher ist es in keiner Weise nachzuvollziehen, dass der methodisch nicht versierten Öffentlichkeit nahegelegt wird, anhand der Darstellung im Vorbericht A10-01 die methodisch zweifelhaften indirekten unadjustierten Vergleiche vorzunehmen.

Diese Form der Darstellung sollte aus dem Bericht gestrichen und gegen eine alternative Form ersetzt werden, die nicht zu impliziten Fehlinterpretationen führen kann. Zahlreiche international anerkannte Institutionen haben hierzu die Methode des adjustierten indirekten Vergleichs gewählt.

4.5 Fehlende Transparenz in der Darstellung der Vorgehensweise für „eigene Berechnungen“

Falls Effektschätzer bzw. notwendige Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorhanden waren, stellte das Institut eigene Berechnungen an. Die Informationen zur Berechnung variieren sowohl zwischen den einzelnen Datentabellen als auch zwischen den einzelnen Wirkstoffen im Detailgrad.

Das Institut führte eigene Berechnungen durch, wenn Effektschätzer, Lage oder Streuungsmaße in den Studienberichten nicht angegeben waren. Berechnete Werte sind in der Nutzenbewertung gut kenntlich gemacht und durch Fußnoten erklärt. Die Erklärungen sind allerdings nicht konsistent und weichen im Detailgrad voneinander ab. So ist z.B. bei fehlender Streuungsangabe zur absoluten Veränderung verglichen zum Studienbeginn lediglich angemerkt, dass die Standardabweichung auf eigenen Berechnungen beruht, nicht aber auf welcher Basis diese Berechnung erfolgte (S. 138). An anderer Stelle wurde beschrieben, dass die Berechnung der Standardabweichungen (SD) aus dem Konfidenzintervall erfolgte (S. 142).

Lieferten Studien ausschließlich Ergebnisse zur relativen Änderung, wurden, um für die Meta-Analyse ein einheitliches Messniveau zu erreichen, absolute Änderungen für diese Studien aus den relativen Änderungen berechnet. Wie diese berechnet wurden und insbesondere, wie man bei der Berechnung der Streuungsparameter verfuhr wurde nicht erwähnt.

Für die Berechnung der Mittelwertdifferenzen (MWD) relativer Veränderungen verglichen zu Baseline (BL) wurden zum Teil Streuungsannahmen getroffen. Es wurden Streuungsangaben aus anderen Studien ‚entliehen‘ (S.313). Auch diese Methodik, die sich hauptsächlich auf einen Wirkstoff bezieht, wurde nicht berichtet.

Zudem ist die Referenzierung nicht eindeutig nachvollziehbar, da für Etanercept nicht alle verfügbare Evidenz herangezogen wurde wäre es von besonderer Bedeutung, die Quellen nachvollziehbar zu gestalten.

Insgesamt sollte bereits in den Abgaben zur Methodik das genaue Verfahren bei fehlenden Angaben beschrieben werden. Der Methodik-Teil sollte durch Angaben zum Verfahren bei fehlenden Angaben (analog zur Beschreibung der Sensitivitätsanalysen) und ggfs. die verwendeten Formeln bzw. die Angabe der entsprechenden Literaturstellen ergänzt werden.

4.6 Interpretation der direkten Vergleichsstudie von Etanercept und Infliximab (deFilippis 2006)

Das Institut zieht gemäß seiner Methodik, zum Vergleich von Biologika untereinander, ausschließlich direkte Vergleichsstudien heran. Für den Vergleich von Etanercept und Infliximab wird im Vorbericht A10-01 eine von deFilippis et al publizierte Studie herangezogen. Dieses Vorgehen ist aufgrund der zweifelhaften Qualität der Studie nicht begründet.

Die Studie ist sehr schlecht berichtet, da wesentliche Aspekte bezüglich Design und Methodik nicht transparent oder überhaupt nicht dargestellt sind. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass die Studie grobe methodische Mängel aufweist. In Anlage 5.7 findet sich die Beschreibung der Studie, wie sie vom Institut und dem gemeinsamen Bundesausschuss für die Beschreibung und Bewertung von Studien im Rahmen von Dossiers zur frühen Nutzenbewertung eingefordert und verwendet wird. Aus dieser Darstellung wird offensichtlich, dass maßgebliche Kriterien zur Beurteilung der Studienqualität nicht oder inkonsistent berichtet sind. Das Institut entfernt sich demnach im vorliegenden Vorbericht A10-01 von seinen eigenen methodischen Vorgaben.

Insbesondere bleibt offen, ob es sich bei der vorliegenden Studie wirklich um eine randomisierte kontrollierte Studie handelt, da sich die Angaben in Abstract und Studiendesign des Papers widersprechen. Auch hat der Autor auf Anfragen des Instituts zu dieser Studie nicht reagiert (S.866, Tabelle 388: Übersicht zu Autorenanfragen), was die Glaubwürdigkeit der Ergebnisse zusätzlich in Frage stellt. Zudem ist die Fallzahl mit n=32 Patienten (16 pro Therapiearm) für valide Aussagen zu gering.

Das Institut kommt in seiner Bewertung aufgrund dieser Mängel ebenfalls zu der Bewertung eines hohen Verzerrungspotentials auf Studienebene (Vorbericht A10-01 S. 494).

In der tabellarischen Zusammenfassung werden jedoch die Ergebnisse unkommentiert nebeneinander gestellt. Es wird keinerlei Unterschied gemacht, ob die Ergebnisse einer gut durchgeführten Zulassungsstudie entstammen, denen aber aufgrund der (medizinisch nachvollziehbaren) unterschiedlich hohen Abbruchraten aufgrund von Unwirksamkeit ein Verzerrungspotential auf Endpunktebene attestiert wurde, oder ob die Studie per se große Mängel und damit ein hohes Verzerrungspotential aufweist.

Die Studie ist daher von der Bewertung auszuschließen, jedenfalls aber aus der zusammenfassenden Darstellung zu streichen.

5 Anlagen

5.1 Anlage: Referenzen

Aletaha, D., Funovits, J. & Smolen, J. S. 2011. Physical disability in rheumatoid arthritis is associated with cartilage damage rather than bone destruction. *Annals of the rheumatic diseases*, 70, 733-9.

Allaart, C. F., Goekoop-Ruiterman, Y. P., De Vries-Bouwstra, J. K., et al. 2006. Aiming at low disease activity in rheumatoid arthritis with initial combination therapy or initial monotherapy strategies: the BeSt study. *Clinical and experimental rheumatology*, 24, S-77-82.

Askling, J., Van Vollenhoven, R. F., Granath, F., et al. 2009. Cancer risk in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumor necrosis factor alpha therapies: does the risk change with the time since start of treatment? *Arthritis and rheumatism*, 60, 3180-9.

Balsa, A., Carmona, L., Gonzalez-Alvaro, I., et al. 2004. Value of Disease Activity Score 28 (DAS28) and DAS28-3 compared to American College of Rheumatology-defined remission in rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*, 31, 40-6.

Batcho, C. S., Durez, P. & Thonnard, J. L. 2011. Responsiveness of the ABILHAND questionnaire in measuring changes in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis care & research*, 63, 135-41.

Bathon, J. M., Martin, R. W., Fleischmann, R. M., et al. 2000. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *The New England journal of medicine*, 343, 1586-93.

Breedveld, F. C., Weisman, M. H., Kavanaugh, A. F., et al. 2006. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis and rheumatism*, 54, 26-37.

Burzykowski, T., Carpenter, J., Coens, C., et al. 2010. Missing data: discussion points from the PSI missing data expert group. *Pharmaceutical statistics*, 9, 288-97.

Carmona, L., Descalzo, M. A., Perez-Pampin, E., et al. 2007. All-cause and cause-specific mortality in rheumatoid arthritis are not greater than expected when treated with tumour necrosis factor antagonists. *Annals of the rheumatic diseases*, 66, 880-5.

Carpenter, J. R. & Kenward, M. G. 2007. Missing data in randomised controlled trials - a practical guide.

Choi, H. K., Hernan, M. A., Seeger, J. D., et al. 2002. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet*, 359, 1173-7.

Combe, B., Codreanu, C., Fiocco, U., et al. 2006. Etanercept and sulfasalazine, alone and combined, in patients with active rheumatoid arthritis despite receiving sulfasalazine: a double-blind comparison. *Annals of the rheumatic diseases*, 65, 1357-62.

Combe, B., Codreanu, C., Fiocco, U., et al. 2009. Efficacy, safety and patient-reported outcomes of combination etanercept and sulfasalazine versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis: a double-blind randomised 2-year study. *Annals of the rheumatic diseases*, 68, 1146-52.

Dixon, W. G., Symmons, D. P., Lunt, M., et al. 2007a. Serious infection following anti-tumor necrosis factor alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis: lessons from interpreting data from observational studies. *Arthritis and rheumatism*, 56, 2896-904.

- Dixon, W. G., Watson, K. D., Lunt, M., et al. 2007b. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis and rheumatism*, 56, 2905-12.
- Dixon, W. G., Hyrich, K. L., Watson, K. D., et al. 2010. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Annals of the rheumatic diseases*, 69, 522-8.
- Dixon, W. G., Kezouh, A., Bernatsky, S., et al. 2011. The influence of systemic glucocorticoid therapy upon the risk of non-serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested case-control study. *Annals of the rheumatic diseases*, 70, 956-60.
- Dougados, M., Combe, B., Cantagrel, A., et al. 1999. Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised, controlled, double blind 52 week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single components. *Annals of the rheumatic diseases*, 58, 220-5.
- Dreyer, N. A. & Garner, S. 2009. Registries for robust evidence. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 302, 790-1.
- Du Pan, S. M., Dehler, S., Ciurea, A., et al. 2009. Comparison of drug retention rates and causes of drug discontinuation between anti-tumor necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*, 61, 560-8.
- Durez, P., Fraselle, V., Houssiau, F., et al. 2007. Validation of the ABILHAND questionnaire as a measure of manual ability in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 66, 1098-105.
- Emery, P., Breedveld, F. C., Hall, S., et al. 2008a. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet*, 372, 375-82.
- Emery, P., McInnes, I. B., Van Vollenhoven, R., et al. 2008b. Clinical identification and treatment of a rapidly progressing disease state in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 47, 392-8.
- European Medicines Agency. 2001. Points to Consider on Missing Data. CPMP/EWP/1776/99.
- European Medicines Agency. 2004. Enbrel: Scientific Discussion.
- European Medicines Agency. 2010. Guideline on Missing Data in Confirmatory Clinical Trials. EMA/CPMP/EWP/1776/99 Rev. 1.
- Ferraccioli, G. F., Gremese, E., Tomietto, P., et al. 2002. Analysis of improvements, full responses, remission and toxicity in rheumatoid patients treated with step-up combination therapy (methotrexate, cyclosporin A, sulphasalazine) or monotherapy for three years. *Rheumatology*, 41, 892-8.
- Food and Drug Administration. 1988. Guidelines for the clinical evaluation of anti-inflammatory and antirheumatic drugs (adults and children).
- Fransen, J. & Van Riel, P. L. 2009. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Rheumatic diseases clinics of North America*, 35, 745-57, vii-viii.
- Genovese, M. C., Bathon, J. M., Martin, R. W., et al. 2002. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis and rheumatism*, 46, 1443-50.

- Genovese, M. C., Bathon, J. M., Fleischmann, R. M., et al. 2005. Longterm safety, efficacy, and radiographic outcome with etanercept treatment in patients with early rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*, 32, 1232-42.
- Greenberg, J. D., Kremer, J. M., Curtis, J. R., et al. 2011. Tumour necrosis factor antagonist use and associated risk reduction of cardiovascular events among patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 70, 576-82.
- Greenberg, J. D., Furer, V. & Farkouh, M. E. 2012. Cardiovascular safety of biologic therapies for the treatment of RA. *Nature reviews. Rheumatology*, 8, 13-21.
- Grijalva, C. G., Chen, L., Delzell, E., et al. 2011. Initiation of tumor necrosis factor-alpha antagonists and the risk of hospitalization for infection in patients with autoimmune diseases. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 306, 2331-9.
- Haagsma, C. J., Van Riel, P. L., De Jong, A. J., et al. 1997. Combination of sulphasalazine and methotrexate versus the single components in early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled, double-blind, 52 week clinical trial. *British journal of rheumatology*, 36, 1082-8.
- Hetland, M. L., Christensen, I. J., Tarp, U., et al. 2010. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis and rheumatism*, 62, 22-32.
- Highton, J., Markham, V., Doyle, T. C., et al. 2005. Clinical characteristics of an anatomical hand index measured in patients with rheumatoid arthritis as a potential outcome measure. *Rheumatology*, 44, 651-5.
- Iannone, F., Gremese, E., Atzeni, F., et al. 2012. Longterm Retention of Tumor Necrosis Factor-alpha Inhibitor Therapy in a Large Italian Cohort of Patients with Rheumatoid Arthritis from the GISEA Registry: An Appraisal of Predictors. *The Journal of rheumatology*, 39, 1179-84.
- Jacobsson, L. T., Turesson, C., Nilsson, J. A., et al. 2007. Treatment with TNF blockers and mortality risk in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 66, 670-5.
- Kay, J. & Westhovens, R. 2009. Methotrexate: the gold standard without standardisation. *Annals of the rheumatic diseases*, 68, 1081-2.
- Keystone, E. C., Schiff, M. H., Kremer, J. M., et al. 2004. Once-weekly administration of 50 mg etanercept in patients with active rheumatoid arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis and rheumatism*, 50, 353-63.
- Klareskog, L., Van Der Heijde, D., De Jager, J. P., et al. 2004. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet*, 363, 675-81.
- Kristensen, L. E., Saxne, T., Nilsson, J. A., et al. 2006. Impact of concomitant DMARD therapy on adherence to treatment with etanercept and infliximab in rheumatoid arthritis. Results from a six-year observational study in southern Sweden. *Arthritis research & therapy*, 8, R174.
- Launois, R., Avouac, B., Berenbaum, F., et al. 2011. Comparison of certolizumab pegol with other anticytokine agents for treatment of rheumatoid arthritis: a multiple-treatment Bayesian metaanalysis. *The Journal of rheumatology*, 38, 835-45.

Lelgemann, M. 2010. Wie evidenzbasiert kann eine Nutzen-Schaden- Abwägung sein? Verfügbar: https://www.iqwig.de/download/10-11-19_Lelgemann_Wie_evidenzbasiert_kann_eine_Nutzen-Schaden-Abwaegung_sein.pdf [Aufgerufen am 23.07.2012].

Lie, E., Van Der Heijde, D., Uhlig, T., et al. 2011. Treatment strategies in patients with rheumatoid arthritis for whom methotrexate monotherapy has failed: data from the NOR-DMARD register. *Annals of the rheumatic diseases*, 70, 2103-10.

Listing, J., Strangfeld, A., Rau, R., et al. 2006. Clinical and functional remission: even though biologics are superior to conventional DMARDs overall success rates remain low--results from RABBIT, the German biologics register. *Arthritis research & therapy*, 8, R66.

Lovell, D. J., Reiff, A., Ilowite, N. T., et al. 2008. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*, 58, 1496-504.

Lunt, M., Watson, K. D., Dixon, W. G., et al. 2010. No evidence of association between anti-tumor necrosis factor treatment and mortality in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis and rheumatism*, 62, 3145-53.

Marchesoni, A., Zaccara, E., Gorla, R., et al. 2009. TNF-alpha antagonist survival rate in a cohort of rheumatoid arthritis patients observed under conditions of standard clinical practice. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1173, 837-46.

Mariette, X., Tubach, F., Bagheri, H., et al. 2010. Lymphoma in patients treated with anti-TNF: results of the 3-year prospective French RATIO registry. *Annals of the rheumatic diseases*, 69, 400-8.

Mariette, X., Matucci-Cerinic, M., Pavelka, K., et al. 2011. Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases*, 70, 1895-904.

Medac. 2011. Sulfasalazin medac 500 mg magensaftresistente Filmtabletten. Fachinformation.

Menninger, H., Herborn, G., Sander, O., et al. 1998. A 36 month comparative trial of methotrexate and gold sodium thiomalate in the treatment of early active and erosive rheumatoid arthritis. *British journal of rheumatology*, 37, 1060-8.

Moreland, L. W., Baumgartner, S. W., Schiff, M. H., et al. 1997. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *The New England journal of medicine*, 337, 141-7.

Moreland, L. W., Schiff, M. H., Baumgartner, S. W., et al. 1999. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Annals of internal medicine*, 130, 478-86.

Odegard, S., Landewe, R., Van Der Heijde, D., et al. 2006. Association of early radiographic damage with impaired physical function in rheumatoid arthritis: a ten-year, longitudinal observational study in 238 patients. *Arthritis and rheumatism*, 54, 68-75.

Orme, M. E., Fotheringham, I., Mitchell, S., et al. 2011. Systematic review and network meta-analysis of combination therapy for methotrexate-experienced, rheumatoid arthritis patients: Analysis of American College of Rheumatology criteria scores 20, 50 and 70 (ACR 20/50/70).

Pfizer Pharma GmbH. 2011a. Enbrel® 25 mg Fertigspritze. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC).

- Pfizer Pharma GmbH. 2011b. Enbrel® 50 mg Fertigspritze. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC).
- Pincus, T., Ferraccioli, G., Sokka, T., et al. 2002. Evidence from clinical trials and long-term observational studies that disease-modifying anti-rheumatic drugs slow radiographic progression in rheumatoid arthritis: updating a 1983 review. *Rheumatology*, 41, 1346-56.
- Röhmel, J. 2012. Diskussion zu Feststellungen im Abschnitts 4.4.3 Sensitivitätsanalysen aus IQWiG-Vorbericht A10-01 „ Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie bei der rheumatoiden Arthritis“.
- Sakai, R., Tanaka, M., Nanki, T., et al. 2012. Drug retention rates and relevant risk factors for drug discontinuation due to adverse events in rheumatoid arthritis patients receiving anticytokine therapy with different target molecules. *Annals of the rheumatic diseases*.
- Salmon-Ceron, D., Tubach, F., Lortholary, O., et al. 2011. Drug-specific risk of non-tuberculosis opportunistic infections in patients receiving anti-TNF therapy reported to the 3-year prospective French RATIO registry. *Annals of the rheumatic diseases*, 70, 616-23.
- Sander, O. 2010. Sicherheit der Biologika: Ergebnisse aus den Registern : Mortalität/Safety-Benefit-Relation. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 69, 788-94.
- Schiffner-Rohe, J. 2012. Metaanalysen biotechnologisch hergestellter Arzneimittel zur Therapie der rheumatoiden Arthritis.
- Schmitz, S., Adams, R., Walsh, C. D., et al. 2012. A mixed treatment comparison of the efficacy of anti-TNF agents in rheumatoid arthritis for methotrexate non-responders demonstrates differences between treatments: a Bayesian approach. *Annals of the rheumatic diseases*, 71, 225-30.
- Schneider, M., Lelgemann, M., Abholz, H.-H., et al. 2011. *Interdisziplinäre Leitlinie: Management der frühen rheumatoiden Arthritis*, Berlin, Heidelberg, Springer-Verlag.
- Scott, D. L., Pugner, K., Kaarela, K., et al. 2000. The links between joint damage and disability in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 39, 122-32.
- Serac, G., Tubach, F., Mariette, X., et al. 2012. Risk of herpes zoster in patients receiving anti-TNF-alpha in the prospective French RATIO registry. *The Journal of investigative dermatology*, 132, 726-9.
- Siddiqui, O., Hung, H. M. & O'Neill, R. 2009. MMRM vs. LOCF: a comprehensive comparison based on simulation study and 25 NDA datasets. *Journal of biopharmaceutical statistics*, 19, 227-46.
- Smolen, J. S., Aletaha, D., Grisar, J. C., et al. 2010. Estimation of a numerical value for joint damage-related physical disability in rheumatoid arthritis clinical trials. *Annals of the rheumatic diseases*, 69, 1058-64.
- Spencer-Green, G. 2000. Etanercept (Enbrel): update on therapeutic use. *Annals of the rheumatic diseases*, 59 Suppl 1, i46-9.
- Strangfeld, A., Hierse, F., Kekow, J., et al. 2009a. Comparative effectiveness of tumour necrosis factor alpha inhibitors in combination with either methotrexate or leflunomide. *Annals of the rheumatic diseases*, 68, 1856-62.
- Strangfeld, A., Listing, J., Herzer, P., et al. 2009b. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 301, 737-44.

- Strangfeld, A., Eveslage, M., Schneider, M., et al. 2011. 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? *Annals of the rheumatic diseases*, 70, 1914-20.
- Turkstra, E., Ng, S. K. & Scuffham, P. A. 2011. A mixed treatment comparison of the short-term efficacy of biologic disease modifying anti-rheumatic drugs in established rheumatoid arthritis. *Current medical research and opinion*, 27, 1885-97.
- Van Der Heijde, D., Klareskog, L., Rodriguez-Valverde, V., et al. 2006. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis and rheumatism*, 54, 1063-74.
- Van Der Heijde, D., Klareskog, L., Landewe, R., et al. 2007. Disease remission and sustained halting of radiographic progression with combination etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*, 56, 3928-39.
- Van Der Heijde, D., Landewe, R., Van Vollenhoven, R., et al. 2008. Level of radiographic damage and radiographic progression are determinants of physical function: a longitudinal analysis of the TEMPO trial. *Annals of the rheumatic diseases*, 67, 1267-70.
- Van Der Helm-Van Mil, A. H., Breedveld, F. C. & Huizinga, T. W. 2006. Aspects of early arthritis. Definition of disease states in early arthritis: remission versus minimal disease activity. *Arthritis research & therapy*, 8, 216.
- Van Gestel, A. M., Haagsma, C. J. & Van Riel, P. L. 1998. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum*, 41, 1845-50.
- Vastesaeger, N., Xu, S., Aletaha, D., et al. 2009. A pilot risk model for the prediction of rapid radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 48, 1114-21.
- Verstappen, S. M., Bakker, M. F., Heurkens, A. H., et al. 2010. Adverse events and factors associated with toxicity in patients with early rheumatoid arthritis treated with methotrexate tight control therapy: the CAMERA study. *Annals of the rheumatic diseases*, 69, 1044-8.
- Visser, K., Goekoop-Ruiterman, Y. P., De Vries-Bouwstra, J. K., et al. 2010. 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. *Annals of the rheumatic diseases*, 69, 1333-7.
- Weinblatt, M. E., Bathon, J. M., Kremer, J. M., et al. 2011. Safety and efficacy of etanercept beyond 10 years of therapy in North American patients with early and longstanding rheumatoid arthritis. *Arthritis care & research*, 63, 373-82.
- Weisman, M. H., Paulus, H. E., Burch, F. X., et al. 2007. A placebo-controlled, randomized, double-blinded study evaluating the safety of etanercept in patients with rheumatoid arthritis and concomitant comorbid diseases. *Rheumatology*, 46, 1122-5.
- Wolfe, F. & Michaud, K. 2007a. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. *Arthritis and rheumatism*, 56, 1433-9.
- Wolfe, F. & Michaud, K. 2007b. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: analyses from a large US observational study. *Arthritis and rheumatism*, 56, 2886-95.

Wood, A. M., White, I. R., Hillsdon, M., et al. 2005. Comparison of imputation and modelling methods in the analysis of a physical activity trial with missing outcomes. *International journal of epidemiology*, 34, 89-99.

Wyeth Pharma GmbH. 2005. Enbrel® 25 mg Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale/SmPC).

Zink, A., Listing, J., Kary, S., et al. 2005. Treatment continuation in patients receiving biological agents or conventional DMARD therapy. *Annals of the rheumatic diseases*, 64, 1274-9.

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, W. G., et al. 2009. European biologicals registers: methodology, selected results and perspectives. *Annals of the rheumatic diseases*, 68, 1240-6.

5.2 Anlage: Nachberechnung des DAS28 für die Studie 16.0014

SAS Output

Page 1 of 1

Pfizer: 02FEB12
Protocol: 08S1A1-16.0014
DAS28(3) Remission* by Timepoint and Treatment
(MITT population)

Timepoint	Placebo/MTX	TNFR.Fc/MTX
BASELINE	0/29 (0%)	0/58 (0%)
WEEK 4	1/30 (3%)	4/58 (7%)
WEEK 8	1/30 (3%)	6/58 (10%)
WEEK 12	1/30 (3%)	3/58 (5%)
WEEK 16	1/30 (3%)	8/58 (14%)
WEEK 20	2/30 (7%)	9/58 (16%)
WEEK 24	2/30 (7%)	9/58 (16%)

* $\text{DAS28(3)} = 0.56 \cdot \sqrt{\text{paingj28}} + 0.28 \cdot \sqrt{\text{swolljt28}} + 0.70 \cdot \ln(\text{ESR}) \cdot 1.08 + 0.16$, where joints are prorated if <50% missing
For TNFR group, patient #204 has ACR value but not DAS28(3), because >50% of joints missing and therefore unable to be prorated.
** If value for individual component(s) of DAS28(3) missing, then previous value carried forward in order to calculate DAS28(3).
If DAS28(3) missing at timepoint, previous DAS28(3) value carried forward.

Program Source: S:\COMMERCIAL\Biostatistics\enbrel\160014\Programs\eff_das28.sas
Program Output: S:\COMMERCIAL\Biostatistics\enbrel\160014\output\das28v3_remis_160014.html
Program created on 02FEB12 11:28

5.3 Anlage: Fallzahlschätzung zur Überprüfung einer Überlegenheit von Kombinationstherapie versus Monotherapie bezüglich des DAS28 für die Studie 16.0014

```
160014_sample_size_DAS.txt
PS log file K:\01_Produnkte\6_SCBU\Enbrel
Etanercept\002_IQWiG\001_SC_IQWiG_Nutzenbewertung\ws
submission\160014_sample_size_DAS.log

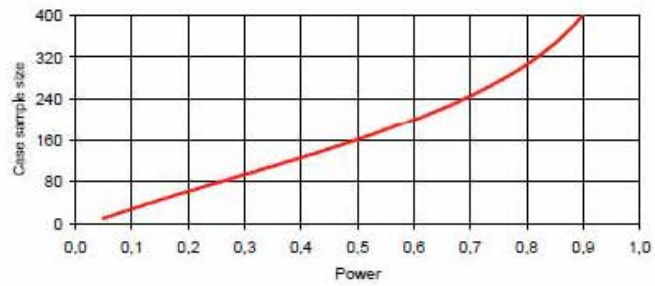
PS logging enabled 05.07.2012 16:12:31
Version 3.0.43

Suggested citation:
Dupont WD, Plummer WD: 'Power and Sample Size Calculations: A Review and Computer
Program', Controlled Clinical Trials 1990; 11:116-28.
or
Dupont WD, Plummer WD: 'Power and Sample Size Calculations for Studies Involving
Linear Regression', Controlled Clinical Trials 1998; 19:589-601.

-----
Type of study: Dichotomous
Requested output: Sample size
                Two proportions
                Independent
                Prospective
                Uncorrected chi-square test
                alpha=0,05 power=0,8 P0=0,07 P1=0,16 M=0,5 R=0
                Case sample size for uncorrected chi-squared test=306

We are planning a study of independent cases and controls with 0,5 control(s) per
case. Prior data indicate that the failure rate among controls is 0,07. If the
true failure rate for experimental subjects is 0,16, we will need to study 306
experimental subjects and 153 control subjects to be able to reject the null
hypothesis that the failure rates for experimental and control subjects are equal
with probability (power) 0,8. The Type I error probability associated with this
test of this null hypothesis is 0,05. We will use an uncorrected chi-squared
statistic to evaluate this null hypothesis.
```

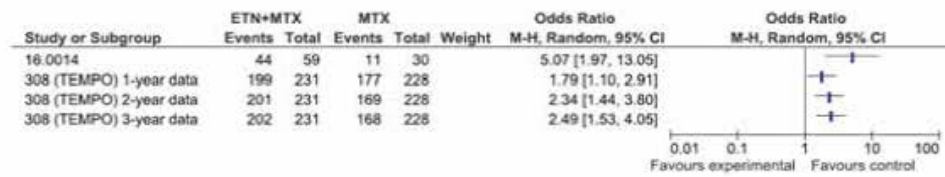
5.4 Anlage: Powerschätzung zur Überprüfung einer Überlegenheit von Kombinationstherapie versus Monotherapie bezüglich des DAS28 für die Studie 16.0014



5.5 Anlage: Meta-Analyse der Studien 16.0014 und TEMPO-Studie (0881A1-308-EU/AU) hinsichtlich der Remission auf Basis des DAS28



5.6 Anlage: Meta-Analyse der Studien 16.0014 und der TEMPO-Studie (0881A1-308-EU/AU) hinsichtlich des Response auf Basis des HAQ-DI



5.7 Anlage: Studienbeschreibung der Studie deFilippis (2006)

Tabelle 3–126 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie DeFilippis_2006

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Difference of INF and ETN in terms of efficacy and rapidity of action
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Lt. Abstract randomisiert, laut Studiendesign „open label, observational“
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	k.A.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	ACR-criteria for IR, DMARD-IR
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Monozentrische randomisierte Studie
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	ETN 25mg b.i.w. s.c. INF 3 mg/kg week 2,4,6 then every 2 months i.v.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Keine Trennung zwischen primären und sek. Zielkriterien; Erhebung von ESR, CRP, HAQ, swollen joints, tender joint count, pain perception by patient, patients global assessment, physicians global assessment
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	k.a.
7	Fallzahl	UNKLAR
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	k.A.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	k.A.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	UNKLAR
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	k.A.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	k.A.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	k.A. (laut „Studiendesign“ offene Studie“ ohne Verblindung)
10	Randomisierung, Durchführung	k.A.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	???
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Unklar, siehe oben
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Ungepaarter t-Test
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	k.A.
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Flussdiagramm fehlt
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	16/16 unklar 15/15
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	k.A.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	k.A.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	n.a.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

Quelle: G-BA A_Vorlagen\Anlage II - Format und Gliederung des Dossiers, einzureichende Unterlagen, Vorgaben für technische Standards\II.6_Dossiervorlage_Modul4.docx

5.8 Anlage: aktuelle Fachinformation für Etanercept (Enbrel®); Stand August 2011

Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC)



Enbrel® 25 mg Fertigspritze

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Enbrel® 25 mg Injektionslösung in Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Fertigspritze enthält 25 mg Etanercept.

Etanercept ist ein menschliches Tumornekrosefaktor-Rezeptor-p75-Fc-Fusionsprotein, das durch rekombinante DNA-Technologie über Genexpression aus der Eierstockzelle des Chinesischen Hamsters (CHO) gewonnen wird. Etanercept ist ein Dimer eines chimären Proteins, das durch Verschmelzung der extrazellulären Ligandenbindungsdomäne des menschlichen Tumornekrosefaktor-Rezeptor-2 (TNFR2/p75) mit der Fc-Domäne des menschlichen IgG1 gentechnisch hergestellt wird. Diese Fc-Komponente enthält die Scharnier-, CH₂- und CH₃-Regionen, nicht aber die CH₁-Region des IgG1. Etanercept besteht aus 934 Aminosäuren und hat ein Molekulargewicht von ca. 150 Kilodalton. Die spezifische Aktivität von Etanercept beträgt $1,7 \times 10^6$ Einheiten/mg.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Die Lösung ist klar und farblos oder blassgelb.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rheumatoide Arthritis

Enbrel ist in Kombination mit Methotrexat zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen indiziert, wenn das Ansprechen auf Basistherapeutika, einschließlich Methotrexat (sofern nicht kontraindiziert), unzureichend ist.

Enbrel kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat oder wenn eine Fortsetzung der Behandlung mit Methotrexat nicht möglich ist, als Monotherapie angewendet werden.

Enbrel ist ebenfalls indiziert zur Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind.

Enbrel reduziert als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis

Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 2 Jahren, die unzureichend auf eine Methotrexat-Behandlung angesprochen haben oder eine Methotrexat-Behandlung nicht vertragen. Enbrel wurde nicht bei Kindern unter 2 Jahren untersucht.

Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica)

Behandlung der aktiven und progressiven Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Basistherapie unzureichend ist. Enbrel verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis und reduziert das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Schädigungen der peripheren Gelenke bei Patienten mit polyartikulären symmetrischen Subtypen der Erkrankung.

Morbus Bechterew (Spondylitis ankylosans)

Behandlung des schweren aktiven Morbus Bechterew bei Erwachsenen, die unzureichend auf eine konventionelle Behandlung angesprochen haben.

Plaque-Psoriasis

Behandlung Erwachsener mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie wie Ciclosporin, Methotrexat oder Psoralen und UVA-Licht (PUVA) nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit einer solchen Therapie vorliegt (siehe Abschnitt 5.1).

Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen

Behandlung der chronischen schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 6 Jahren, die unzureichend auf eine andere systemische Therapie oder Lichttherapie angesprochen haben oder sie nicht vertragen.

4.2 Dosierung.

Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung mit Enbrel sollte von einem Facharzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der rheumatoiden Arthritis, der juvenilen idiopathischen Arthritis, der Psoriasis-Arthritis, des Morbus Bechterew, der Plaque-Psoriasis oder der Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen verfügt. Enbrel-Patienten sollte der Patientenpass ausgehändigt werden.

Enbrel ist in den Stärken 10 mg, 25 mg und 50 mg erhältlich.

Dosierung

Rheumatoide Arthritis

Die empfohlene Dosis beträgt zweimal wöchentlich 25 mg Enbrel. Alternativ dazu zeigte sich, dass 50 mg Enbrel, einmal wöchentlich gegeben, sicher und wirksam sind (siehe Abschnitt 5.1).

Psoriasis-Arthritis und Morbus Bechterew

Die empfohlene Dosis beträgt zweimal wöchentlich 25 mg Enbrel oder einmal wöchentlich 50 mg Enbrel.

Plaque-Psoriasis

Die empfohlene Enbrel-Dosis beträgt zweimal wöchentlich 25 mg oder einmal wöchentlich 50 mg. Alternativ kann zweimal wöchentlich 50 mg für bis zu 12 Wochen verabreicht werden, falls erforderlich gefolgt von einer Dosis von zweimal wöchentlich 25 mg oder einmal wöchentlich 50 mg. Die Behandlung mit Enbrel sollte bis zum Erreichen der Remission für bis zu 24 Wochen fortgesetzt werden. Für einige erwachsene Patienten kann eine Fortführung der Therapie über 24 Wochen hinaus angebracht sein (siehe Abschnitt 5.1). Bei Patienten, die nach 12 Wochen nicht angesprochen haben, sollte die Behandlung abgebrochen werden. Falls eine erneute Behandlung mit Enbrel indiziert ist, sollte die oben beschriebene Anleitung zur Behandlungsdauer befolgt werden.

rapie über 24 Wochen hinaus angebracht sein (siehe Abschnitt 5.1). Bei Patienten, die nach 12 Wochen nicht angesprochen haben, sollte die Behandlung abgebrochen werden. Falls eine erneute Behandlung mit Enbrel indiziert ist, sollte dieselbe Anleitung zur Behandlungsdauer befolgt werden. Die Dosis sollte zweimal wöchentlich 25 mg oder einmal wöchentlich 50 mg betragen.

Besondere Patientengruppen

Nieren- und Leberfunktionsstörung

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Die Dosierung sowie die Anwendung entsprechen den Angaben für Erwachsene im Alter von 18 bis 64 Jahren.

Kinder und Jugendliche

Die Enbrel-Dosierung basiert auf dem Körpergewicht von Kindern und Jugendlichen. Patienten mit einem Gewicht unter 62,5 kg sollten die genaue Dosis von Enbrel 25 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen auf einer mg/kg-Basis erhalten (Dosierung bei den spezifischen Indikationen siehe unten). Patienten, die 62,5 kg oder mehr wiegen, können die Dosis mittels einer Fertigspritze oder eines Fertigpens mit feststehender Dosis erhalten.

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (ab 2 Jahren)

Die empfohlene Dosis beträgt 0,4 mg/kg Körpergewicht (bis zu einer Maximaldosis von 25 mg), verabreicht als eine zweimal wöchentliche subkutane Injektion mit einem Zeitabstand von 3–4 Tagen zwischen den einzelnen Enbrel-Injektionen. Bei Patienten, die nach 4 Monaten nicht auf die Behandlung ansprechen, sollte eine Beendigung der Behandlung erwogen werden.

Für die Verabreichung an Kinder mit JIA und einem Gewicht unter 25 kg kann die Durchstechflasche mit der Stärke 10 mg besser geeignet sein.

Es wurden keine formalen klinischen Studien an Kindern im Alter von 2–3 Jahren durchgeführt. In begrenztem Umfang vorliegende Sicherheitsdaten aus einem Patientenregister legen jedoch nahe, dass bei einer wöchentlichen subkutanen Dosis von 0,8 mg/kg das Sicherheitsprofil bei Kindern im Alter von 2–3 Jahren demjenigen bei Erwachsenen und Kindern im Alter von 4 Jahren und älter ähnlich ist (siehe Abschnitt 5.1).

Im Allgemeinen gibt es bei Kindern im Alter unter 2 Jahren in der Indikation juvenile polyartikuläre Arthritis keine geeignete Anwendung von Enbrel.

Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen (ab 6 Jahren)

Die empfohlene Dosis beträgt einmal wöchentlich 0,8 mg/kg Körpergewicht (bis zu einer Maximaldosis von 50 mg) für bis zu 24 Wochen. Bei Patienten, die nach 12 Wochen nicht angesprochen haben, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Falls eine erneute Behandlung mit Enbrel indiziert ist, sollte die oben beschriebene Anleitung zur Behandlungsdauer befolgt werden.

Enbrel® 25 mg Fertigspritze



werden. Die Dosis sollte einmal wöchentlich 0,8 mg/kg Körpergewicht (bis zu einer Maximaldosis von 50 mg) betragen.

Im Allgemeinen gibt es bei Kindern im Alter unter 6 Jahren in der Indikation Plaque-Psoriasis keine geeignete Anwendung von Enbrel.

An der Anwendung

Enbrel wird als subkutane Injektion verabreicht.

Eine umfassende Anleitung zur Anwendung wird in der Packungsbeilage, Abschnitt 7, „Hinweise zur Vorbereitung und Verabreichung einer Enbrel-Injektion“, gegeben.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Sepsis oder Risiko einer Sepsis.

Eine Behandlung mit Enbrel sollte bei Patienten mit aktiven Infektionen, einschließlich chronischer oder lokalisierter Infektionen, nicht begonnen werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Infektionen
Patienten sollten vor, während und nach einer Behandlung mit Enbrel auf Infektionen hin untersucht werden, wobei die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit von Enbrel mit ca. 70 Stunden (von 7 bis 300 Stunden) zu berücksichtigen ist.

Unter Anwendung von Enbrel wurden schwerwiegende Infektionen, Sepsis, Tuberkulose und opportunistische Infektionen, einschließlich invasiver Pilzinfektionen, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese Infektionen wurden durch Bakterien, Mycobakterien, Pilze und Viren verursacht. In einigen Fällen, insbesondere bei Pilz- und anderen opportunistischen Infektionen, wurde die Infektion nicht erkannt. Dies führte zu einer Verzögerung einer geeigneten Behandlung und manchmal zum Tod. Bei der Untersuchung auf Infektionen sollte das Risiko für Patienten hinsichtlich relevanter opportunistischer Infektionen (z.B. Exposition gegenüber endemischen Mykosen) in Betracht gezogen werden.

Patienten, die während der Enbrel-Behandlung eine neue Infektion entwickeln, sollten engmaschig beobachtet werden. Die Anwendung von Enbrel sollte abgebrochen werden, wenn der Patient eine schwerwiegende Infektion entwickelt. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Enbrel bei Patienten mit chronischen Infektionen wurden nicht untersucht. Ärzte sollten Vorsicht walten lassen, wenn sie die Anwendung von Enbrel bei Patienten mit wiederkehrenden oder chronischen Infektionen in der Vorgeschichte oder mit Begleiterkrankungen, die Infektionen begünstigen können, wie z.B. fortgeschrittener oder schlecht eingestellter Diabetes, in Betracht ziehen.

Tuberkulose

Bei mit Enbrel behandelten Patienten wurden Fälle von aktiver Tuberkulose einschließlich Miliartuberkulose und extrapulmonärer Tuberkulose beobachtet.

Vor Beginn einer Behandlung mit Enbrel müssen alle Patienten sowohl auf eine aktive, als auch auf eine inaktive („latente“) Tuberkulose hin untersucht werden. Diese Untersuchung sollte eine eingehende Anamnese bezüglich einer Tuberkulosevorerkrankung des Patienten oder möglichen früheren Tuberkulose-Kontakten und einer früheren bzw. derzeitigen Behandlung mit Immunsuppressiva einschließen. Bei allen Patienten sollten entsprechende Voruntersuchungen, wie Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thorax-Aufnahme, durchgeführt werden (nationale Empfehlungen sollten befolgt werden). Es wird empfohlen, die Durchführung dieser Tests im Patientenpass zu dokumentieren. Verordnende Ärzte sollen die Risiken falsch-negativer Ergebnisse der Tuberkulin-Hauttests, insbesondere bei schwer erkrankten oder immunsupprimierten Patienten, berücksichtigen.

Wird eine aktive Tuberkulose diagnostiziert, darf eine Enbrel-Therapie nicht eingeleitet werden. Wird eine inaktive („latente“) Tuberkulose diagnostiziert, muss die Anti-Tuberkulose-Therapie vor der ersten Gabe von Enbrel entsprechend nationaler Empfehlungen durchgeführt werden. In diesem Fall sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Enbrel-Therapie sehr sorgfältig abgewogen werden.

Alle Patienten sind anzuweisen, ärztlichen Rat einzuholen, falls während oder nach einer Enbrel-Therapie Symptome auftreten, die auf eine Tuberkulose hinweisen (z.B. anhaltender Husten, Kräfteschwund/Gewichtsverlust, leicht erhöhte Körpertemperatur).

Hepatitis B-Virus-Reaktivierung

Eine Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus (HBV) wurde von Patienten berichtet, die chronische Träger dieses Virus sind und TNF-Antagonisten, einschließlich Enbrel, erhalten haben. Patienten, bei denen ein besonderes Risiko einer HBV-Infektion besteht, sollten vor Einleiten einer Enbrel-Therapie auf Krankheitszeichen einer stangeordneten HBV-Infektion hin evaluiert werden. Vorsicht ist geboten, wenn Enbrel bei HBV-Überträgern angewendet wird. In diesem Fall sollten die Patienten auf Krankheitszeichen und Symptome einer aktiven HBV-Infektion hin überwacht werden und, falls nötig, sollte eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Verschlechterung einer Hepatitis C

Bei mit Enbrel behandelten Patienten wurde von einer Verschlechterung der Hepatitis C berichtet. Bei Patienten mit einer Hepatitis C in der Anamnese muss Enbrel mit Vorsicht angewendet werden.

Gleichzeitige Behandlung mit Anakinra

Die gleichzeitige Anwendung von Enbrel und Anakinra wurde im Vergleich zu einer Behandlung mit Enbrel allein mit einem erhöhten Risiko von schwerwiegenden Infektionen und Neutropenie in Zusammenhang gebracht. Diese Kombination zeigte keinen zusätzlichen klinischen Nutzen. Daher wird die kombinierte Anwendung von Enbrel und Anakinra nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Gleichzeitige Behandlung mit Abatacept

In klinischen Studien führte die gleichzeitige Anwendung von Abatacept und Enbrel zu einem vermehrten Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen. Diese Kombination zeigte keinen zusätzlichen klinischen Nutzen. Daher wird diese Anwendung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Allergische Reaktionen

Die Kanülenkappe der Fertigspritze enthält Latex (Trockenkauschuk), der Überempfindlichkeitsreaktionen verursachen kann, wenn Enbrel von Personen mit bekannter oder möglicher Latex-Überempfindlichkeit gehandhabt oder bei diesen angewendet wird.

Unter der Anwendung von Enbrel wurden häufig allergische Reaktionen beobachtet. Die allergischen Reaktionen schlossen Angioödem und Urikaria ein; außerdem traten schwerwiegende Reaktionen auf. Beim Auftreten von schwerwiegenden allergischen oder anaphylaktischen Reaktionen sollte die Enbrel-Behandlung unverzüglich abgebrochen und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Immunsuppression

Es ist möglich, dass TNF-Antagonisten, einschließlich Enbrel, die Wirt-Abwehr von Infektionen und malignen Erkrankungen beeinflussen, da TNF Entzündungsprozesse auslöst und zelluläre Immunreaktionen verändert. In einer Studie mit 49 erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis, die mit Enbrel behandelt wurden, wurden keine Hinweise auf eine Reduktion allergischer Spätreaktionen, eine Verminderung der Immunglobulin-Spiegel oder eine Größenänderung der Effektor-Zell-Population festgestellt.

Zwei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis entwickelten eine Varizellen-Infektion und die Krankheitszeichen und Symptome einer aseptischen Meningitis, die ohne Spätfolgen abheilten. Patienten mit einer signifikanten Varizella-Viren-Exposition sollten die Enbrel-Behandlung vorübergehend unterbrechen, und es sollte eine Prophylaxe mit Varizella-Zoster-Immunglobulin erwogen werden.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Enbrel bei Patienten mit Immunsuppression wurden bisher nicht untersucht.

Maligne und lymphoproliferative Erkrankungen

Solide Tumore und hämatopoetische maligne Erkrankungen (außer Hautkrebs)

In der Zeit nach Markteinführung wurden Berichte über verschiedene maligne Erkrankungen (einschließlich Brust- und Lungenkarzinom sowie Lymphom) bekannt (siehe Abschnitt 4.8).

Innerhalb kontrollierter Studien wurden bei Patienten unter TNF-Antagonisten im Vergleich zu Kontrollpatienten mehr Fälle von Lymphomen beobachtet. Allerdings war das Auftreten selten, und die Nachverfolgungsperiode von Placebo-Patienten war kürzer als die von Patienten mit einer TNF-Antagonisten-Therapie. Nach Markteinführung wurden Fälle von Leukämie bei Patienten gemeldet, die mit TNF-Antagonisten behandelt worden waren. Die Risikoeinschätzung wird dadurch erschwert, dass bei Patienten mit



Enbrel® 25 mg Fertigspritze

rheumatoider Arthritis und langjährig bestehender hoch aktiver, entzündlicher Erkrankung ein erhöhtes Grundrisiko für Lymphome und Leukämie besteht.

Basierend auf dem derzeitigen Kenntnisstand kann ein mögliches Risiko für die Entwicklung von Lymphomen, Leukämie oder anderen hämatopoetischen malignen Erkrankungen oder soliden Tumoren bei Patienten, die mit TNF-Antagonisten behandelt werden, nicht ausgeschlossen werden. Vorsicht ist geboten, wenn bei Patienten mit einer malignen Erkrankung in der Anamnese eine Therapie mit TNF-Antagonisten in Erwägung gezogen wird. Ebenso ist eine Weiterbehandlung bei Patienten, die eine maligne Erkrankung entwickeln, mit Vorsicht abzuwägen.

Nach Markteinführung wurden bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen (bis zu einem Alter von 22 Jahren), die mit TNF-Antagonisten (Initiierung der Therapie ≤ 18 Jahre), einschließlich Enbrel, behandelt wurden, maligne Erkrankungen gemeldet, davon einige mit tödlichem Ausgang. Etwa die Hälfte der Fälle waren Lymphome. Die übrigen Fälle repräsentieren ein Spektrum an unterschiedlichen malignen Erkrankungen und schlossen seltene maligne Erkrankungen, die üblicherweise mit einer Immunsuppression einhergehen, ein. Ein Risiko für die Entwicklung von malignen Erkrankungen bei mit TNF-Antagonisten behandelten Kindern und Jugendlichen kann nicht ausgeschlossen werden.

Hautkrebs

Bei Patienten, die mit TNF-Antagonisten, einschließlich Enbrel, behandelt wurden, wurde über Melanome und nicht-melanozytären Hautkrebs (NMSC) berichtet. Bei mit Enbrel behandelten Patienten wurde seit Markteinführung sehr selten über Fälle von Merkelzell-Karzinomen berichtet. Für alle Patienten, insbesondere für diejenigen mit einem Risikofaktor für Hautkrebs, werden regelmäßige Hautuntersuchungen empfohlen.

Die Zusammenfassung der Ergebnisse kontrollierter klinischer Studien ergaben mehr Fälle von NMSC bei mit Enbrel behandelten Patienten als bei den Kontrollpatienten – insbesondere bei Patienten mit Psoriasis.

Impfungen

Lebendimpfstoffe sollten nicht gleichzeitig mit Enbrel verabreicht werden. Es sind keine Daten hinsichtlich der Sekundärübertragung von Infektionen durch Lebendimpfstoffe bei mit Enbrel behandelten Patienten vorhanden. In einer doppelblinden Placebo-kontrollierten randomisierten klinischen Studie erhielten 184 erwachsene Patienten mit Psoriasis-Arthritis in Woche 4 zusätzlich einen multivalenten Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff. In dieser Studie waren die meisten der Psoriasis-Arthritis-Patienten, die Enbrel erhielten, in der Lage, eine effektive B-Zell-Immunantwort auf den Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff aufzubauen. Allerdings waren die Titer in der Summe geringgradig niedriger. Einige Patienten wiesen im Vergleich zu den Patienten, die kein Enbrel erhalten hatten, einen doppelt so hohen Titeranstieg auf. Die entsprechende klinische Signifikanz hierzu ist nicht bekannt.

Autoantikörperbildung

Die Behandlung mit Enbrel kann die Bildung von Autoantikörpern hervorrufen (siehe Abschnitt 4.8).

Hämatologische Reaktionen

Bei Patienten, die mit Enbrel behandelt wurden, wurde in seltenen Fällen über das Auftreten von Panzytopenien und in sehr seltenen Fällen über aplastische Anämien berichtet, von denen einige einen tödlichen Ausgang hatten. Daher sollte Enbrel mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit Blutdyskrasie (fehlerhafter Blutzusammensetzung) in der Anamnese. Alle Patienten und Eltern/Pflegepersonen sollten darauf hingewiesen werden, dass sie sofort den Arzt aufsuchen sollten, wenn beim Patienten während der Enbrel-Therapie Krankheitszeichen und Symptome auftreten, die auf eine Blutdyskrasie oder Infektion hindeuten (z. B. anhaltendes Fieber, Halsentzündung, Blutergüsse, Blutungen, Blässe). Diese Patienten sollten umgehend eindringlich untersucht werden, einschließlich des kompletten Blutbildes; falls hierdurch Blutdyskrasien bestätigt werden, ist Enbrel abzusetzen.

Neurologische Erkrankungen

In seltenen Fällen wurde über entmyelinisierende Erkrankungen des ZNS bei mit Enbrel behandelten Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Außerdem gab es sehr selten Berichte über periphere demyelinisierende Polyneuropathien (einschließlich Guillain-Barré-Syndrom, chronisch-entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie, demyelinisierende Polyneuropathie und multifokale motorische Neuropathie). Obwohl keine klinischen Studien mit Enbrel an Patienten mit multipler Sklerose durchgeführt wurden, haben klinische Studien mit anderen TNF-Antagonisten bei Patienten mit multipler Sklerose einen Anstieg der Krankheitsaktivität gezeigt. Bei Patienten mit vorbestehender oder jüngst neu aufgetretener Enzephalopathie oder bei Patienten, bei denen in Betracht gezogen werden muss, dass ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Entmarkungskrankheit besteht, sollte Enbrel daher nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses, einschließlich einer neurologischen Untersuchung, angewendet werden.

Kombinationsbehandlung

In einer kontrollierten klinischen Studie von zwei Jahren Dauer bei Patienten mit rheumatoider Arthritis ergaben sich bei der Kombination von Enbrel und Methotrexat keine unerwarteten Befunde zur Sicherheit. Das Sicherheitsprofil von Enbrel, verabreicht in Kombination mit Methotrexat, ähnelte den Profilen in Studien, in denen Enbrel und Methotrexat als Monotherapie verabreicht worden waren. Langzeitstudien zur Bewertung der Sicherheit der Kombinationstherapie dauern an. Es gibt keine gesicherten Erkenntnisse über die Langzeitsicherheit von Enbrel bei gleichzeitiger Gabe mit anderen antirheumatischen Basistherapeutika (disease modifying antirheumatic drugs, DMARD).

Die Anwendung von Enbrel in Kombination mit anderen systemischen Therapien oder

der Lichttherapie zur Behandlung von Psoriasis ist nicht untersucht worden.

Nieren- und Leberfunktionsstörung

Basierend auf den pharmakokinetischen Daten (siehe Abschnitt 5.2) ist eine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion nicht erforderlich; die klinische Erfahrung mit diesen Patienten ist begrenzt.

Herzinsuffizienz

Der Arzt sollte Enbrel bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz mit Vorsicht anwenden. Berichte nach Markteinführung zeigen bei mit Enbrel behandelten Patienten eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz mit und ohne nachweisbare prädisponierende Faktoren. Zwei groß angelegte klinische Studien, welche die Anwendung von Enbrel bei der Behandlung der Herzinsuffizienz bewerten sollten, wurden frühzeitig aufgrund fehlender Wirksamkeit beendet. Obwohl nicht eindeutig belegbar, deuten die Daten einer dieser Studien auf eine mögliche Verschlechterung der Herzinsuffizienz bei mit Enbrel behandelten Patienten hin.

Alkohol-Hepatitis

In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase II-Studie mit 48 hospitalisierten Patienten, die entweder Enbrel oder Placebo zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Alkohol-Hepatitis erhielten, war Enbrel nicht wirksam, wobei die Sterblichkeitsrate bei mit Enbrel behandelten Patienten nach 6 Monaten signifikant höher war. Folglich darf Enbrel nicht bei Patienten zur Behandlung einer Alkohol-Hepatitis angewendet werden. Ärzte sollten Enbrel mit Vorsicht bei Patienten anwenden, die auch an mittelschwerer bis schwerer Alkohol-Hepatitis leiden.

Wegener'sche Granulomatose

Die Ergebnisse einer Placebo-kontrollierten klinischen Prüfung mit 80 erwachsenen Patienten, die zusätzlich zu ihrer laufenden Standardtherapie (einschließlich Cyclophosphamid oder Methotrexat und Glukokortikoiden) für die mediane Dauer von 25 Monaten mit Enbrel behandelt wurden, zeigen nicht, dass Enbrel eine wirksame Behandlungsoption der Wegener'schen Granulomatose ist. Die Inzidenz verschiedener maligner Erkrankungen, die nicht die Haut betreffen, war bei den mit Enbrel behandelten Patienten signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Enbrel wird zur Behandlung der Wegener'schen Granulomatose nicht empfohlen.

Hypoglykämie bei Patienten unter gleichzeitiger Diabetes-Behandlung

Nach Einleitung einer Enbrel-Therapie bei Patienten unter gleichzeitiger medikamentöser Diabetes-Behandlung wurden Fälle von Hypoglykämie berichtet, die bei einigen dieser Patienten die Reduktion der Anti-Diabetes-Medikation erforderlich machten.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

In den Phase 3-Studien zur rheumatoiden Arthritis, Psoriasis-Arthritis und zum Morbus Bechterew wurde bei Enbrel-Patienten ab 65 Jahren im Vergleich zu jüngeren Patienten insgesamt kein Unterschied hinsichtlich unerwünschter Ereignisse, schwerwigen-

Enbrel® 25 mg Fertigspritze



der unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender Infektionen beobachtet. Trotzdem ist Vorsicht bei der Behandlung älterer Patienten geboten, und es sollte besonders auf das Auftreten von Infektionen geachtet werden.

Kinder und Jugendliche

Impfungen

Es wird empfohlen, bei Kindern und Jugendlichen, soweit möglich, vor Einleiten der Enbrel-Behandlung alle nach geltenden Impfungsrichtlinien notwendigen Impfungen durchzuführen (siehe oben, „Impfungen“).

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (IBD) bei Patienten mit juveniler idiopathischer Ankylose (JIA)

Bei mit Enbrel behandelten JIA-Patienten gab es Berichte über IBD (siehe Abschnitt 4.8).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gleichzeitige Behandlung mit Anakinra

Bei erwachsenen Patienten, die gleichzeitig mit Anakinra und Enbrel behandelt wurden, wurde im Vergleich zu Patienten, die entweder nur mit Enbrel oder mit Anakinra behandelt wurden (historische Daten) eine höhere Anzahl schwerwiegender Infektionen beobachtet.

Außerdem wurde in einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie mit erwachsenen Patienten, die Methotrexat als Basistherapie erhielten, beobachtet, dass bei Patienten, die gleichzeitig mit Enbrel und Anakinra behandelt wurden, eine höhere Anzahl von schwerwiegenden Infektionen (7%) und Neutropenie auftrat als bei Patienten, die mit Enbrel allein behandelt wurden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Zudem zeigte die Kombination von Enbrel und Anakinra keinen zusätzlichen klinischen Nutzen und wird deshalb nicht empfohlen.

Gleichzeitige Behandlung mit Abatacept

In klinischen Studien führte die gleichzeitige Anwendung von Abatacept und Enbrel zu einem vermehrten Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen. Diese Kombination zeigte keinen zusätzlichen klinischen Nutzen. Daher wird diese Anwendung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Gleichzeitige Behandlung mit Sulfasalazin

In einer klinischen Studie erhielten erwachsene Patienten übliche Sulfasalazin-Dosen und zusätzlich Enbrel. Im Vergleich zu den nur mit Enbrel bzw. Sulfasalazin behandelten Patientengruppen entwickelten die Patienten in der Kombinationsgruppe im Durchschnitt einen statistisch signifikanten Abfall der mittleren Anzahl weißer Blutkörperchen. Die klinische Bedeutung dieser Wechselwirkung ist nicht bekannt. Ärzte sollten Vorsicht walten lassen, wenn sie eine Kombinationstherapie mit Sulfasalazin in Betracht ziehen.

Keine Wechselwirkungen

In klinischen Studien wurden bei der gleichzeitigen Anwendung von Enbrel und Glukokortikoiden, Salicylaten (Ausnahme Sulfasalazin), nicht-steroidalen Antirheumatika (NSARs), Analgetika oder Methotrexat keine

Wechselwirkungen festgestellt. Siehe Abschnitt 4.4 mit Hinweisen zu Impfungen.

In Studien wurden keine signifikanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit Digoxin oder Warfarin beobachtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während der Enbrel-Behandlung und für drei Wochen nach Beendigung der Therapie eine geeignete Verhütungsmethode anzuwenden, um das Eintreten einer Schwangerschaft zu vermeiden.

Schwangerschaft

Entwicklungs-Toxizitätsstudien an Ratten und Kaninchen ergaben keine Hinweise auf Schädigungen des Fetus bzw. der neu geborenen Ratten durch Etanercept. Es wurden keine Studien mit Enbrel an schwangeren Frauen durchgeführt. Daher wird Enbrel während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Etanercept in die Muttermilch übergeht. Bei säugenden Ratten ging Etanercept nach subkutaner Gabe in die Milch über und konnte im Serum der Jungtiere nachgewiesen werden. Da Immunglobuline, wie auch viele andere Arzneimittel, in die Muttermilch übergehen können, muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit Enbrel zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Präklinische Daten zur peri- und postnatalen Toxizität von Etanercept sowie zum Einfluss von Etanercept auf die Fertilität und die allgemeine Fortpflanzungsfähigkeit liegen nicht vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen sind Reaktionen an der Injektionsstelle (wie Schmerzen, Schwellung, Juckreiz, Rötung und Blutung an der Einstichstelle), Infektionen (wie Infektionen der oberen Atemwege, Bronchitis, Blasenentzündungen und Hautinfektionen), allergische Reaktionen, Entwicklung von Autoantikörpern, Juckreiz und Fieber.

Außerdem wurden für Enbrel schwerwiegende Nebenwirkungen berichtet. TNF-Antagonisten, wie Enbrel, beeinflussen das körpereigene Abwehrsystem gegen Infektionen und Krebs beeinflussen. Schwerwiegende Infektionen betreffen weniger als 1 von 100 mit Enbrel behandelten Patienten. Die Berichte schlossen Infektionen und Sepsis mit tödlichem und lebensbe-

drohlichem Verlauf ein. Außerdem wurden verschiedene maligne Erkrankungen unter der Anwendung von Enbrel berichtet, einschließlich Brust-, Lungen-, Haut- und Lymphdrüsen(Lymphom)-krebs.

Ferner wurden schwerwiegende hämatologische, neurologische und Autoimmun-Reaktionen berichtet. Diese schließen seltene Fälle von Panzytopenie und sehr seltene Fälle von aplastischer Anämie ein. Bei der Anwendung von Enbrel wurden selten zentrale und sehr selten periphere demyelinisierende Ereignisse beobachtet. Es gab seltene Fälle von Lupus, Lupus-ähnlichen Zuständen und Vaskulitis.

Tabellarische Auflistung unerwünschter Ereignisse

Die nachfolgend aufgeführten Nebenwirkungen basieren auf Beobachtungen aus klinischen Studien bei Erwachsenen sowie auf Berichten nach Markteinführung.

Die Nebenwirkungen sind nach Organsystemen und entsprechend ihrer Häufigkeiten (Anzahl von Patienten, bei denen eine Reaktion erwartet wird) in folgende Kategorien eingeteilt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/100$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen:

Sehr häufig: Infektionen (einschließlich Infektionen der oberen Atemwege, Bronchitis, Zystitis, Hautinfektionen)*

Gelegentlich: Schwere Infektionen (einschließlich Pneumonie, Erysipel, septische Anämie, Sepsis)*

Selten: Tuberkulose, opportunistische Infektionen (einschließlich invasive Pilz-, Protozoen-, Bakterien- und atypische Mycobakterien-Infektionen)*

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen):

Gelegentlich: Nicht-melanozytärer Hautkrebs* (siehe Abschnitt 4.4)

Selten: Lymphom, Melanom (siehe Abschnitt 4.4)

Nicht bekannt: Leukämie, Merkelzell-Karzinom (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Gelegentlich: Thrombozytopenie

Selten: Anämie, Leukozytopenie, Neutropenie, Panzytopenie*

Sehr selten: Aplastische Anämie*

Erkrankungen des Immunsystems:

Häufig: Allergische Reaktionen (siehe Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes), Bildung von Autoantikörpern*

Gelegentlich: Systemische Vaskulitis (einschließlich Anti-Neutrophili-



Enbrel® 25 mg Fertigspritze

Selten: Iden-zytoplasmatische-Anti-körper-positive Vaskulitis)
Schwere allergische/anaphylaktische Reaktionen (einschließlich Angioödem, Bronchospasmus), Sarkoidose
Nicht bekannt: Makrophagen-Aktivierungs-Syndrom*

Erkrankungen des Nervensystems:

Selten: Anfälle, entmyelinisierende Ereignisse des ZNS mit Verdacht auf multiple Sklerose oder lokalisierte entmyelinisierende Zustände wie Neuritis nervi optici und Querschnittsmyelitis (siehe Abschnitt 4.4)

Sehr selten: Periphere demyelinisierende Ereignisse einschließlich Guillain-Barré-Syndrom, chronisch-entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie, demyelinisierende Polyneuropathie und multifokale motorische Neuropathie (siehe Abschnitt 4.4)

Augenerkrankungen:

Gelegentlich: Uveitis

Herzkrankungen:

Selten: Verschlechterung von Herzinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen der Atemwege, des Brust-raums und Mediastinums:

Gelegentlich: Interstitielle Lungenerkrankung (einschließlich Pneumonitis und pulmonale Fibrose)*

Leber- und Gallenerkrankungen:

Selten: Erhöhte Leberenzyme, autoimmune Hepatitis

Erkrankungen der Haut und des Unter-hautzellgewebes:

Häufig: Pruritus
Gelegentlich: Angioödem, Unikaria, Hautausschlag, psoriasisartiger Hautausschlag, Psoriasis (einschließlich Erstmanifestationen oder Verschlechterung und pustulöse Formen, primär Handflächen und Fußsohlen)

Selten: Kutane Vaskulitis (einschließlich leukozytostatische Vaskulitis), Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme
Sehr selten: Toxische epidermale Nekrolyse

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Selten: Subakuter kutaner Lupus erythematoses, diskoider Lupus erythematoses, Lupus-ähnliches Syndrom

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Sehr häufig: Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich

Blutung, Bluterguss, Erythem, Juckreiz, Schmerzen, Schwellung)*
Häufig: Fieber
* siehe unten, Beschreibung spezieller Nebenwirkungen

Beschreibung spezieller Nebenwirkungen

Maligne und lymphoproliferative Erkrankungen

Bei 4114 Patienten mit rheumatoider Arthritis, die in klinischen Studien über einen Zeitraum von bis zu 6 Jahren mit Enbrel behandelt wurden, einschließlich 231 Patienten, die in der zweijährigen Wirkstoff-kontrollierten Studie mit Enbrel in Kombination mit Methotrexat behandelt wurden, traten hundertneundwanzig (129) neue maligne Erkrankungen unterschiedlichen Typs auf. Die in diesen klinischen Studien beobachteten waren den zu erwartenden Raten und Inzidenzen für die untersuchte Population ähnlich. Insgesamt wurden in klinischen Prüfungen über einen Zeitraum von etwa 2 Jahren bei 240 mit Enbrel behandelten, an Psoriasis-Arthritis erkrankten Patienten 2 maligne Erkrankungen gemeldet. In klinischen Prüfungen, die in einem Zeitraum von mehr als 2 Jahren mit 351 an Morbus Bechterew erkrankten und mit Enbrel behandelten Patienten durchgeführt worden sind, wurden 6 maligne Erkrankungen gemeldet. In doppelblinden und offenen Studien über einen Zeitraum von bis zu 2,5 Jahren traten in einer Gruppe von 2.711 mit Enbrel behandelten Plaque-Psoriasis-Patienten 30 maligne Erkrankungen und 43 Fälle von nicht-melanozytären Hautkrebs auf.

In klinischen Prüfungen wurden in einer Gruppe von 7.416 an rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis, Morbus Bechterew und Psoriasis erkrankten und mit Enbrel behandelten Patienten 18 Lymphome gemeldet.

Berichte über verschiedene Malignome (einschließlich Brust- und Lungenkarzinom sowie Lymphom) wurden ebenfalls in der Zeit nach Markteinführung bekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Reaktionen an der Injektionsstelle

Im Vergleich zu Placebo traten bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen, die mit Enbrel behandelt wurden, Reaktionen an der Injektionsstelle signifikant häufiger auf (36 % vs. 9 %). Die Reaktionen an der Injektionsstelle traten gewöhnlich innerhalb des ersten Behandlungsmonats auf. Sie gingen nach durchschnittlich etwa 3 bis 5 Tagen zurück. In den meisten Fällen wurden die Reaktionen an der Injektionsstelle in der Enbrel-Behandlungsgruppe nicht behandelt. Die Mehrheit der behandelten Patienten erhielt topische Präparate, wie z.B. Kortikosteroide oder orale Antihistaminika. Des Weiteren kam es bei einigen Patienten zu „Recall“-Reaktionen an der Injektionsstelle, die durch Hautreaktionen an der zuletzt verwendeten Injektionsstelle mit gleichzeitigem Auftreten von Reaktionen an vorherigen Injektionsstellen gekennzeichnet waren. Diese Reaktionen waren im Allgemeinen vorübergehend und traten während der Behandlung nicht erneut auf.

In kontrollierten Studien an Patienten mit Plaque-Psoriasis zeigten etwa 13,6 % der

mit Enbrel behandelten Patienten innerhalb der ersten 12 Behandlungswochen Reaktionen an der Injektionsstelle gegenüber 3,4 % der mit Placebo behandelten Patienten.

Schwerwiegende Infektionen

In Placebo-kontrollierten Studien wurde keine Zunahme der Häufigkeit von schwerwiegenden Infektionen (letale, lebensbedrohliche oder eine stationäre Behandlung bzw. intravenöse Antibiotika-Gabe erfordernde Infektionen) beobachtet. Schwerwiegende Infektionen traten bei 6,3 % der mit Enbrel über eine Dauer von bis zu 48 Monaten behandelten Patienten mit rheumatoider Arthritis auf. Diese Infektionen umfassten Abszess (an unterschiedlichen Stellen), Bakteriämie, Bronchitis, Bursitis, Erysipel, Cholezystitis, Diarrhö, Divertikulitis, Endokarditis (vermutet), Gastroenteritis, Hepatitis B, Herpes zoster, Unterschenkelgeschwür, Mundinfektion, Osteomyelitis, Otitis, Peritonitis, Pneumonie, Pyelonephritis, Sepsis, septische Arthritis, Sinusitis, Hautinfektion, Hautgeschwür, Harnwegsinfektion, Vaskulitis und Wundinfektion. In der zweijährigen Wirkstoff-kontrollierten Studie, in der Patienten entweder mit Enbrel als Monotherapie, Methotrexat als Monotherapie oder Enbrel in Kombination mit Methotrexat behandelt wurden, waren die Raten der schwerwiegenden Infektionen innerhalb der Behandlungsgruppen vergleichbar. Jedoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Kombination von Enbrel und Methotrexat mit einem Anstieg der Infektionsrate einhergeht.

In Placebokontrollierten Studien mit einer Dauer von bis zu 24 Wochen gab es keine Unterschiede bei den Infektionsraten zwischen der mit Enbrel und der mit Placebo behandelten Patientengruppe mit Plaque-Psoriasis. Bei den mit Enbrel behandelten Patienten traten schwerwiegende Infektionen wie Erysipel, Gastroenteritis, Pneumonie, Cholezystitis, Osteomyelitis, Gastritis, Appendizitis, Streptokokken-Fasziitis, Myositis, septischer Schock, Divertikulitis und Abszess auf. In den doppelblinden und offenen Studien zur Psoriasis-Arthritis berichtete ein Patient von einer schwerwiegenden Infektion (Pneumonie).

Über schwerwiegende und tödlich verlaufende Infektionen wurde bei der Anwendung von Enbrel berichtet; bei den berichteten Krankheitserregern handelt es sich um Bakterien, Mykobakterien (einschließlich Tuberkulose), Viren und Pilze. Davon traten einige innerhalb weniger Wochen nach Beginn der Enbrel-Behandlung bei Patienten auf, bei denen neben der rheumatoiden Arthritis noch Begleiterkrankungen vorlagen (z.B. Diabetes, Stauungsherzinsuffizienz, aktive oder chronische Infektionen in der Vorgeschichte) (siehe Abschnitt 4.4). Eine Behandlung mit Enbrel kann die Mortalität bei Patienten mit bestehender Sepsis erhöhen.

Im Zusammenhang mit Enbrel wurden opportunistische Infektionen, einschließlich invasiver Pilz-, Protozoen-, Bakterien- (einschließlich *Listeria* und *Legionella*) und atypischer Mycobakterien-Infektionen, gemeldet. In den gepoolten Datensätzen von den 15.402 mit Enbrel in klinischen Prüfungen behandelten Patienten betrug die Inzidenz aller opportunistischen Infektionen

Enbrel® 25 mg Fertigspritze



0,09 %). Die expositionsbereinigte Rate betrug 0,06 Ereignisse pro 100 Patientenjahre. Nach Markteinführung waren etwa die Hälfte aller weltweit gemeldeten Fälle von opportunistischen Infektionen invasive Pilzinfektionen. Die am häufigsten gemeldeten invasiven Pilzinfektionen waren *Pneumocystis*- und *Aspergillus*-Infektionen. Bei den Patienten, die opportunistische Infektionen entwickelten, waren invasive Pilzinfektionen für mehr als die Hälfte der Todesfälle verantwortlich. Die Mehrzahl der Berichte mit tödlichem Ausgang stammten von Patienten mit *Pneumocystis*-Pneumonie, unspezifischen systemischen Pilzinfektionen und Aspergillose (siehe Abschnitt 4.4).

Autoantikörper

Zu mehreren Zeitpunkten wurden Serumproben von erwachsenen Patienten auf die Entwicklung von Autoantikörpern untersucht. Bei den Patienten mit rheumatoider Arthritis, die auf antinukleäre Antikörper (ANA) untersucht wurden, war der Prozentsatz von Patienten mit neuen positiven ANA ($\geq 1:40$) bei den mit Enbrel behandelten Patienten (11 %) höher als bei den mit Placebo behandelten Patienten (5 %). Ebenso wurde eine vermehrte Bildung von neuen positiven Antikörpern gegen die doppelsträngige DNA mit Hilfe des Radioimmunoassays (15 % der mit Enbrel behandelten Patienten im Vergleich zu 4 % der mit Placebo behandelten Patienten) und mit dem *Citrinella lucillae*-Assay (3 % der Enbrel-Patienten im Vergleich zu 0 % der Placebo-Patienten) festgestellt. Die Entwicklung von Antikardiolipinantikörpern war in der Enbrel-Gruppe ähnlich erhöht wie in der Placebo-Gruppe. Der Einfluss einer Langzeitbehandlung mit Enbrel auf die Entstehung von Autoimmunerkrankungen ist unbekannt.

In seltenen Fällen wurde über Patienten, einschließlich Rheumafaktor-positiver Patienten, berichtet, die andere Autoantikörper in Verbindung mit einem Lupus-ähnlichen Syndrom oder Hautausschlägen entwickelten; dieses war aufgrund klinischer Symptomatik und Biopsie vereinbar mit subakutem kutanem Lupus oder diskoidem Lupus.

Pancytopenie und aplastische Anämie

Seit Markteinführung traten Fälle von Pancytopenie und aplastischer Anämie auf, von denen einige tödlich verliefen (siehe Abschnitt 4.4).

Interstitielle Lungenerkrankung

Seit Markteinführung traten Fälle von interstitieller Lungenerkrankung (einschließlich Pneumonitis und pulmonale Fibrose) auf, einige von ihnen mit tödlichem Verlauf.

Gleichzeitige Behandlung mit Anakinra

In klinischen Studien, in denen erwachsene Patienten gleichzeitig mit Enbrel und Anakinra behandelt wurden, wurde eine höhere Anzahl von schwerwiegenden Infektionen beobachtet als bei Patienten, die mit Enbrel allein behandelt wurden. 2 % der Patienten (3/139) entwickelten eine Neutropenie (absolute Anzahl der neutrophilen Granulozyten $< 1000/\text{mm}^3$). Bei einem Patienten mit Neutropenie entwickelte sich ein Erysipel, das sich nach stationärer Behandlung wieder zurückbildete (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Kinder und Jugendliche

Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis

Im Allgemeinen waren die bei Kindern und Jugendlichen mit juveniler idiopathischer Arthritis beobachteten unerwünschten Ereignisse bezüglich Häufigkeit und Art ähnlich denjenigen, die bei erwachsenen Patienten beobachtet wurden. Unterschiede zu den Erwachsenen und andere besondere Gesichtspunkte werden in den folgenden Abschnitten beschrieben.

Die bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis im Alter von 2 bis 18 Jahren beobachteten Infektionen waren im Allgemeinen leicht bis mittelschwer und entsprachen denen, die üblicherweise bei ambulant behandelten Kindern und Jugendlichen beobachtet werden. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse umfassten Varizellen-Infektionen mit den Krankheitszeichen und Symptomen einer aseptischen Meningitis, die ohne Folgeschäden überstanden wurden (siehe auch Abschnitt 4.4), Blinddarmentzündung, Gastroenteritis, Depression/Persönlichkeitsstörung, Hautgeschwür, Ösophagitis/Gastritis, septischer Schock (hervorgehoben durch Gruppe A-Streptokokken), Typ I-Diabetes mellitus, Weichteilinfektion und postoperative Wundinfektion.

In einer Studie mit Kindern mit juveniler idiopathischer Arthritis im Alter von 4 bis 17 Jahren entwickelten 43 von 69 Kindern (62 %) während der Enbrel-Behandlung in den ersten drei Studienmonaten (Phase I, offen) eine Infektion. Die Häufigkeit und Schwere der Infektionen waren bei den 58 Patienten, die 12 Monate an der offenen Folgestudie teilnahmen, ähnlich. Art und Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis waren den in klinischen Studien mit Enbrel bei Erwachsenen mit rheumatoider Arthritis beobachteten unerwünschten Ereignissen ähnlich; die Mehrheit davon verlief leicht. Einige unerwünschte Ereignisse wurden bei den 69 Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis, die über 3 Monate mit Enbrel behandelt wurden, im Vergleich zu den 34 erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis häufiger festgestellt. Diese umfassten Kopfschmerzen (19 % der Patienten, 1,7 Ereignisse pro Patientenjahr), Übelkeit (9 %, 1,0 Ereignis pro Patientenjahr), Unterleibsschmerzen (19 %, 0,74 Ereignisse pro Patientenjahr) und Erbrechen (13 %, 0,74 Ereignisse pro Patientenjahr).

Es lagen 4 Berichte über ein Makrophagen-Aktivierungssyndrom in klinischen Studien zu juveniler idiopathischer Arthritis vor.

Bei mit Enbrel behandelten JIA-Patienten gab es Berichte über chronisch entzündliche Darmerkrankungen nach Markteinführung, einschließlich einer sehr geringen Anzahl an Fällen mit einer positiven Re-Exposition (siehe Abschnitt 4.4).

Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen mit Plaque-Psoriasis

In einer 48-wöchigen Studie mit 211 Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 17 Jahren mit Plaque-Psoriasis, waren die berichteten Nebenwirkungen denjenigen ähnlich,

die in vorangegangenen Studien bei Erwachsenen mit Plaque-Psoriasis beobachtet wurden.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien mit an rheumatoider Arthritis erkrankten Patienten wurde keine Dosis-begrenzende Toxizität beobachtet. Die höchste untersuchte Dosis war die intravenöse Gabe von 32 mg/m² gefolgt von zweimal wöchentlichen subkutanen Gaben von 16 mg/m². Ein Patient mit rheumatoider Arthritis verabreichte sich selber versehentlich zweimal wöchentlich 62 mg Enbrel subkutan über einen Zeitraum von 3 Wochen, ohne Auftreten von Nebenwirkungen. Ein Antidot für Enbrel ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α)-Inhibitoren, ATC-Code: L04AB01

Tumornekrosefaktor (TNF) ist ein dominantes Zytokin im Entzündungsprozess der rheumatoiden Arthritis. Erhöhte TNF-Spiegel wurden ebenfalls in der Synovialis und den psoriatischen Plaques von Patienten mit Psoriasis-Arthritis sowie im Serum und im synovialen Gewebe von Patienten mit Morbus Bechterew gefunden. Bei der Plaque-Psoriasis führt die Infiltration durch Entzündungszellen – einschließlich T-Zellen – im Vergleich zu nicht betroffenen Hautarealen zu erhöhten TNF-Spiegeln in psoriatischen Läsionen. Etanercept ist ein kompetitiver Inhibitor der Bindung von TNF an seine Zelloberflächen-Rezeptoren und hemmt dadurch die biologische Aktivität von TNF. TNF und Lymphotoxin sind pro-inflammatorische Zytokine, die an zwei unterschiedliche Zelloberflächen-Rezeptoren binden: die 55-Kilodalton (p55)- und 75-Kilodalton (p75)-Tumornekrosefaktor-Rezeptoren (TNFRs). Beide TNFRs kommen physiologisch in Membran-gebundener und löslicher Form vor. Es wird angenommen, dass die löslichen TNFRs die biologische Aktivität von TNF regulieren.

TNF und Lymphotoxin kommen überwiegend als Homotrimer vor, deren biologische Aktivität von der Quervernetzung der Zelloberflächen-TNFRs abhängig ist. Dimere, lösliche Rezeptoren, wie Etanercept, haben eine höhere Affinität zu TNF als monomere Rezeptoren und sind deshalb potentere kompetitive Inhibitoren der TNF-Bindung an Zellrezeptoren. Des Weiteren führt die Verwendung einer Immunglobulin Fc-Region als Verbindungselement bei der Konstruktion dimerer Rezeptoren zu einer verlängerten Serum-Halbwertszeit.

Wirkmechanismus

Ein Großteil der Gelenkpathologie bei rheumatoider Arthritis und Morbus Bechterew sowie der Hautpathologie bei Plaque-Psoriasis wird durch pro-inflammatorische Moleküle hervorgerufen, die Bestandteil eines durch TNF kontrollierten Netzwerkes sind. Man geht davon aus, dass der Wirkmechanismus von Etanercept auf der kompetitiven



Enbrel® 25 mg Fertigspritze

Hemmung der Bindung von TNF an seine Zelloberflächen-TNFRs beruht, was zu einer biologischen Inaktivität von TNF und somit zu einer Verhinderung der durch TNF hervorgerufenen Zellreaktionen führt. Etanercept kann auch biologische Reaktionen verändern, die durch zusätzliche Moleküle der Entzündungskaskade (z.B. Zytokine, Adhäsionsmoleküle oder Proteinase) kontrolliert und durch TNF hervorgerufen oder gesteuert werden.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In diesem Abschnitt werden die Daten aus vier randomisierten, kontrollierten Studien bei Erwachsenen mit rheumatoider Arthritis, einer Studie bei Erwachsenen mit Psoriasis-Arthritis, einer Studie bei Erwachsenen mit Morbus Bechterew, vier Studien bei Erwachsenen mit Plaque-Psoriasis, zwei Studien zur polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis und einer Studie bei Kindern und Jugendlichen mit Plaque-Psoriasis dargestellt.

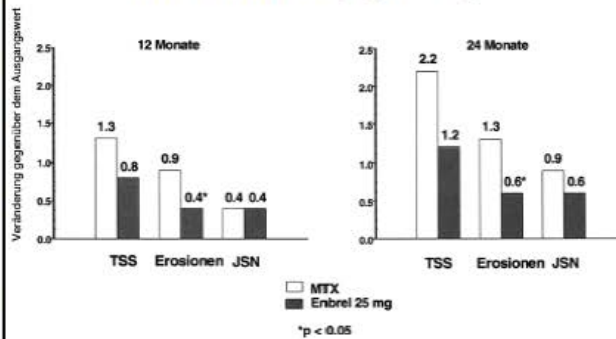
Erwachsene Patienten mit rheumatoider Arthritis

Die Wirksamkeit von Enbrel wurde in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie untersucht. In diese Studie wurden 234 erwachsene Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen die Therapie mit mindestens einem, aber höchstens vier Basistherapeutika (Disease modifying antirheumatic drugs, DMARDs) versagt hatte, eingeschlossen. Dosen von 10 bzw. 25 mg Enbrel oder Placebo wurden über eine Dauer von 6 aufeinander folgenden Monaten zweimal wöchentlich subkutan verabreicht. Die Ergebnisse dieser kontrollierten Studie wurden unter Verwendung der Ansprechkriterien des American College of Rheumatology (ACR) als prozentuale Verbesserung der rheumatoiden Arthritis ausgedrückt.

Nach 3 und 6 Monaten waren die ACR 20- und ACR 50-Ansprechraten bei den mit Enbrel behandelten Patienten höher als bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden (ACR 20: Enbrel 62 % und 59 %, Placebo 23 % und 11 % jeweils nach 3 und 6 Monaten; ACR 50: Enbrel 41 % und 40 %, Placebo 8 % und 5 % jeweils nach 3 und 6 Monaten; $p < 0,01$ Enbrel gegenüber Placebo zu jedem Zeitpunkt sowohl für ACR 20- als auch für ACR 50-Ansprechraten).

Etwa 15 % der mit Enbrel behandelten Patienten erzielten eine Ansprechrate von ACR 70 in Monat 3 bzw. Monat 6, verglichen mit weniger als 5 % der Patienten in der Placebo-Gruppe. Die mit Enbrel behandelten Patienten sprachen gewöhnlich innerhalb von 1 bis 2 Wochen nach Beginn der Therapie an; nach 3 Monaten kam es in fast allen Fällen zu einem klinischen Ansprechen. Es wurde beobachtet, dass das Ansprechen von der verabreichten Dosis abhing: Ergebnisse mit 10 mg lagen zwischen den mit Placebo und 25 mg erhaltenen Ergebnissen. Enbrel war bzgl. aller ACR-Kriterien sowie anderer nicht in den ACR-Kriterien enthaltener Parameter zur Bestimmung der Krankheitsaktivität der rheumatoiden Arthritis, wie z.B. Morgensteifigkeit, signifikant besser als Placebo. Ein Fragebogen zur Bewertung des Gesundheitsstatus (Health

Radiologische Progression: Vergleich von Enbrel vs. Methotrexat bei Patienten mit rheumatoider Arthritis von <3-jähriger Erkrankungsdauer



Assessment Questionnaire, HAQ), in dem u.a. auch physische Einschränkungen, Vitalität, geistige Gesundheit, der allgemeine Gesundheitszustand sowie Einzelaspekte der mit Arthritis assoziierten Beeinträchtigungen des Gesundheitszustandes abgefragt werden, wurde während der Studie alle 3 Monate ausgefüllt. In allen Punkten des Fragebogens wurde bei Patienten, die mit Enbrel behandelt wurden, im Vergleich zur Kontrollgruppe nach 3 und 6 Monaten eine Verbesserung festgestellt.

Nach Absetzen von Enbrel traten die Symptome einer Arthritis im Allgemeinen innerhalb eines Monats wieder auf. Die Ergebnisse aus offenen Studien zeigen, dass bei Wiederaufnahme der Enbrel-Behandlung nach einer Unterbrechung von bis zu 24 Monaten die gleichen Ansprechraten erzielt wurden wie bei Patienten, die ohne Unterbrechung mit Enbrel behandelt wurden. Bei den in offener Folgeerapie ohne Unterbrechung mit Enbrel behandelten Patienten wurde bis zu 48 Monate andauerndes Ansprechen beobachtet; Erfahrungen über einen längeren Zeitraum sind nicht vorhanden.

Die Wirksamkeit von Enbrel wurde in einer randomisierten, Wirkstoff-kontrollierten Studie mit verbindlicher radiologischer Auswertung als primärem Endpunkt mit Methotrexat verglichen. In diese Studie waren 632 erwachsene Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis (<3-jährige Dauer) eingeschlossen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden waren. Dosierungen von 10 bzw. 25 mg Enbrel wurden für bis zu 24 Monate zweimal wöchentlich subkutan (s.c.) verabreicht. Die Methotrexat-Dosen wurden von 7,5 mg/Woche bis maximal 20 mg/Woche innerhalb der ersten 8 Studienwochen erhöht und danach für bis zu 24 Monate beibehalten. Die mit 25 mg Enbrel erzielte klinische Besserung sowie das Ansprechen auf die Therapie innerhalb von 2 Wochen entsprachen den Beobachtungen in den vorherigen Studien und hielten bis zu 24 Monate an. Bei Studienbeginn war die Bewegungsfreiheit der Patienten mittel-mäßig eingeschränkt, mit einem mittleren HAQ Score von 1,4–1,5. Die Behandlung

mit 25 mg Enbrel führte nach 12 Monaten zu einer erheblichen Verbesserung. Dabei erzielten etwa 44 % der Patienten einen Wert im Normbereich (HAQ Score <0,5). Dieser Erfolg hielt auch im zweiten Studienjahr an.

In dieser Studie wurde die Schädigung der Gelenkstruktur radiologisch beurteilt und als Änderung des Total Sharp Score (TSS) und seiner Komponenten „Ausmaß der Erosionen“ und „Ausmaß der Verkleinerung des Gelenkspaltes (Joint Space Narrowing (JSN) score)“ ausgedrückt. Röntgenbilder von Händen/Handgelenken und Füßen wurden zu Studienbeginn und nach einer Behandlungsdauer von 6, 12 und 24 Monaten ausgewertet. Dabei hatte die Gabe von 10 mg Enbrel durchgehend weniger Wirkung auf die Gelenkschäden als die 25 mg-Dosis. Enbrel 25 mg war hinsichtlich des Ausmaßes der Erosionen Methotrexat signifikant überlegen, sowohl 12 als auch 24 Monate nach Studienbeginn. Die Unterschiede hinsichtlich TSS und JSN waren zwischen Methotrexat und Enbrel 25 mg nicht statistisch signifikant. Die Ergebnisse der Röntgenuntersuchungen sind in der oben stehenden Grafik dargestellt.

In einer weiteren Wirkstoff-kontrollierten, doppelblinden, randomisierten Studie wurden die klinische Wirksamkeit, die Sicherheit und die radiologische Progression bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die mit Enbrel als Monotherapie (25 mg zweimal wöchentlich), Methotrexat als Monotherapie (7,5 bis 20 mg wöchentlich, Dosis im Median 20 mg) behandelt wurden, und die gleichzeitig gesammelte Kombinationstherapie von Enbrel und Methotrexat verglichen. In die Studie waren 682 erwachsene Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis von 6-monatiger bis 20-jähriger Dauer (Median 5 Jahre) eingeschlossen, die ein weniger als zufriedenstellendes Ansprechen auf mindestens 1 Basistherapeutikum (DMARD), außer Methotrexat, aufwiesen.

Patienten unter Kombinationstherapie mit Enbrel und Methotrexat zeigten bedeutsam bessere ACR 20-, ACR 50-, ACR 70-Ansprechraten und eine Verbesserung des Disease Activity Score (DAS) und des

Enbrel® 25 mg Fertigspritze



HAQ-Score nach 24 und 52 Wochen als Patienten einer der einzelnen Therapiegruppen (Ergebnisse siehe nebenstehende Tabelle). Nach 24 Monaten wurden ebenfalls signifikante Vorteile einer Kombinationstherapie mit Enbrel und Methotrexat gegenüber einer Monotherapie mit Enbrel oder Methotrexat beobachtet.

Nach 12 Monaten war die radiologische Progression in der Enbrel-Gruppe signifikant geringer als in der Methotrexat-Gruppe, während die Kombinationstherapie bei der Verlangsamung der radiologischen Progression signifikant besser war als beide Monotherapien (siehe nebenstehende Grafik).

Nach 24 Monaten wurden ebenfalls signifikante Vorteile der Kombinationstherapie mit Enbrel und Methotrexat gegenüber einer Monotherapie mit Enbrel oder Methotrexat beobachtet. In ähnlicher Weise wurden nach 24 Monaten auch signifikante Vorteile einer Monotherapie mit Enbrel im Vergleich zu einer Monotherapie mit Methotrexat beobachtet.

In der Analyse wurden alle Patienten, die die Studie aus irgendeinem Grund abbrachen, als Patienten mit Progression angesehen, wobei der Prozentsatz von Patienten ohne Progression (TSS-Änderung $\leq 0,5$) nach 24 Monaten in den mit Enbrel in Kombination mit Methotrexat behandelten Patienten-Gruppen im Vergleich zu denen, die nur mit Enbrel oder nur mit Methotrexat behandelt wurden (62 %, 50 % bzw. 36 %; $p < 0,05$), größer war. Der Unterschied zwischen einer Monotherapie mit Enbrel oder Methotrexat war ebenfalls signifikant ($p < 0,05$). Bei Patienten, die die gesamte Therapie von 24 Monaten absolvierten, lagen die Nicht-Progressionsraten bei jeweils 78 %, 70 % bzw. 61 %.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von 50 mg Enbrel (zwei s.c.-Injektionen zu je 25 mg) einmal wöchentlich wurden in einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie bei 420 Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis bewertet. In dieser Studie erhielten 53 Patienten Placebo, 214 Patienten einmal wöchentlich 50 mg Enbrel sowie 153 Patienten zweimal wöchentlich 25 mg Enbrel. Die Wirksamkeits- und Sicherheitsprofile der beiden Behandlungsregime für Enbrel waren in der achten Woche bezüglich des Effektes auf Krankheitszeichen und Symptome der rheumatoiden Arthritis vergleichbar. Die Daten der sechzehnten Woche zeigten keine Vergleichbarkeit (Nicht-Unterlegenheit) der beiden Behandlungsregime.

Erwachsene Patienten mit Psoriasis-Arthritis

Die Wirksamkeit von Enbrel wurde in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie bei 205 Patienten mit Psoriasis-Arthritis untersucht. Die Patienten waren im Alter von 18 bis 70 Jahren und hatten eine aktive Psoriasis-Arthritis (≥ 3 geschwollene Gelenke, ≥ 3 druckempfindliche Gelenke) in mindestens einer der folgenden Verlaufsformen: (1) Befall der distalen Interphalangealgelenke (DIP); (2) polyartikuläre Arthritis (Fehlen von Rheumaknoten und Vorliegen einer Psoriasis); (3) Arthritis mutilans;

Ergebnisse der klinischen Wirksamkeit nach 12 Monaten: Vergleich von Enbrel vs. Methotrexat vs. Enbrel in Kombination mit Methotrexat bei Patienten mit rheumatoider Arthritis von 6-monatiger bis 20-jähriger Erkrankungsdauer

Endpunkt	Methotrexat (n=228)	Enbrel (n=223)	Enbrel + Methotrexat (n=231)
ACR-Ansprechen*			
ACR 20	58,8 %	66,5 %	74,5 % ^{b,†}
ACR 50	36,4 %	43,0 %	63,2 % ^{b,†}
ACR 70	16,7 %	22,0 %	39,8 % ^{b,†}
DAS			
Ausgangswert ^c	5,5	5,7	5,5
Woche 52 ^c	3,0	3,0	2,3 [†]
Remission ^c	14 %	18 %	37 % ^{b,†}
HAQ			
Ausgangswert	1,7	1,7	1,8
Woche 52	1,1	1,0	0,8 [†]

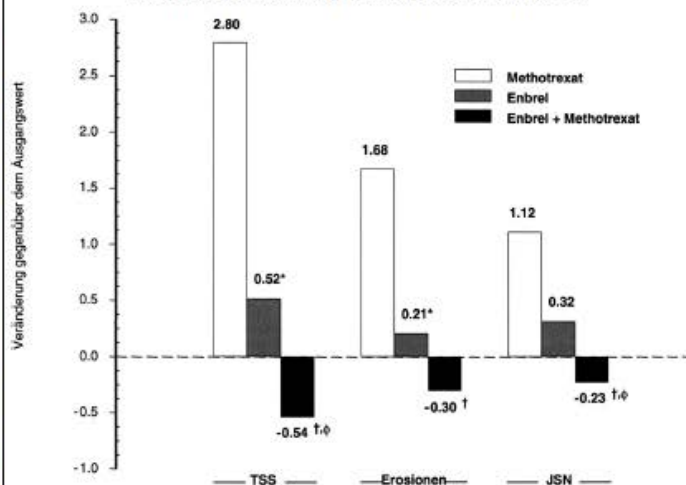
a: Patienten, die die 12 Monate in der Studie nicht beendeten, wurden als Non-Responder angesehen.

b: Werte für DAS sind Mittelwerte.

c: Remission wird definiert als DAS $< 1,6$.

Paarweiser Vergleich der p-Werte: $\dagger = p < 0,05$ für den Vergleich von Enbrel + Methotrexat vs. Methotrexat und $\Phi = p < 0,05$ für den Vergleich von Enbrel + Methotrexat vs. Enbrel.

Radiologische Progression: Vergleich von Enbrel vs. Methotrexat vs. Enbrel in Kombination mit Methotrexat bei Patienten mit rheumatoider Arthritis von 6-monatiger bis 20-jähriger Erkrankungsdauer (12-Monats-Ergebnisse)



Paarweiser Vergleich der p-Werte: * = $p < 0,05$ für den Vergleich von Enbrel vs. Methotrexat, $\dagger = p < 0,05$ für den Vergleich von Enbrel + Methotrexat vs. Methotrexat und $\Phi = p < 0,05$ für den Vergleich von Enbrel + Methotrexat vs. Enbrel.

lans; (4) asymmetrische Psoriasis-Arthritis oder (5) Spondylitis-ähnliche Ankylose. Die Patienten hatten auch Psoriasis (Plaquetyp), bei der die charakteristische Zielläsion einen Durchmesser von ≥ 2 cm aufwies. Die Patienten waren zuvor mit nicht-steroidalen Antirheumatika (86 %), Basistherapeutika (80 %) und Kortikosteroiden (24 %) behandelt worden. Die Patienten, die gleichzeitig mit Methotrexat behandelt wurden (konstante Dosis für ≥ 2 Monate), konnten die Methotrexat-Therapie mit der eingestellten Dosis von ≤ 25 mg Methotrexat/Woche fortsetzen. Eianercept in einer Dosierung von 25 mg (basierend auf Dosisfindungsstudien

bei Patienten mit rheumatoider Arthritis) oder Placebo wurden für die Dauer von 6 Monaten zweimal wöchentlich subkutan verabreicht. Am Ende der doppelblinden Studie konnten die Patienten an einer offenen Langzeit-Anschlussstudie mit einer Gesamtlaufzeit von bis zu 2 Jahren teilnehmen.

Das klinische Ansprechen wurde als Prozentsatz der Patienten, die eine Ansprechrate von ACR20, 50 oder 70 erreichten, und als Prozentsatz der Patienten mit einer Besserung der Psoriasis-Arthritis-Ansprechkriterien (Psoriatic Arthritis Response Criteria, PsARC) ausgedrückt. Die Ergebnisse sind



Enbrel® 25 mg Fertigspritze

in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.

Ansprechen der Patienten mit Psoriasis-Arthritis in Placebo-kontrollierten Studien

	Prozentsatz der Patienten	
	Placebo n = 104	Enbrel® n = 101
ACR 20		
Monat 3	15	50 ^a
Monat 6	13	50 ^a
ACR 50		
Monat 3	4	38 ^a
Monat 6	4	37 ^a
ACR 70		
Monat 3	0	11 ^a
Monat 6	1	9 ^a
PsARC		
Monat 3	31	72 ^a
Monat 6	23	70 ^a

- a: 25 mg Enbrel subkutan zweimal wöchentlich
b: p < 0,001, Enbrel vs. Placebo
c: p < 0,01, Enbrel vs. Placebo

Bei den Patienten mit Psoriasis-Arthritis, die mit Enbrel behandelt wurden, war das klinische Ansprechen bereits beim ersten Besuch (nach 4 Wochen) feststellbar und hielt über die gesamte Therapiedauer von 6 Monaten an. Enbrel war signifikant besser als Placebo bei allen Parametern der Krankheitsaktivität (p < 0,001). Die Ansprechraten mit und ohne Methotrexat als Begleitmedikation waren miteinander vergleichbar. Die Lebensqualität der Patienten mit Psoriasis-Arthritis wurde zu jedem Zeitpunkt mit Hilfe der im HAQ aufgeführten Fragen zu physischen Einschränkungen ermittelt. Im Vergleich zu Placebo zeigte sich bei den mit Enbrel behandelten Patienten zu allen Zeitpunkten eine signifikante Besserung der Parameter zu physischen Einschränkungen (p < 0,001).

In der Studie zur Psoriasis-Arthritis wurden radiologische Veränderungen bewertet. Röntgenbilder von Händen und Handgelenken wurden zu Studienbeginn und nach einer Behandlungsdauer von 6, 12 und 24 Monaten ausgewertet. Der modifizierte TSS nach 12 Monaten wird in der nachfolgenden Tabelle dargestellt. In einer Analyse wurden alle Patienten, die die Studie aus irgendeinem Grund abbrachen, als Patienten mit Progression angesehen, wobei der Prozentsatz von Patienten ohne Progression (TSS-Veränderung ≤ 0,5) nach 12 Monaten in der Enbrel-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe (73 % vs. 47 % bzw. p < 0,001) größer war. Die Auswirkung von Enbrel auf die radiologische Progression blieb bei Patienten, die die Therapie während des zweiten Jahres aufrechterhielten, weiterhin bestehen. Die Verlangsamung der peripheren Gelenkschäden wurde bei Patienten mit polyartikulärer symmetrischer Gelenkbeteiligung beobachtet.

Mittlere (SE) jährliche Abweichung des Total Sharp Score vom Ausgangswert

Zeit	Placebo (n = 104)	Enbrel (n = 101)
Monat 12	1,00 (0,29)	-0,03 (0,09) ^a

SE = Standard Error = Standardfehler
a: p = 0,0001

Die Enbrel-Behandlung führte zu einer Besserung der körperlichen Funktionsfähigkeit während der doppelblinden Phase, die während des längeren Behandlungszeitraums von bis zu 2 Jahren anhielt.

Aufgrund der geringen Anzahl untersuchter Patienten gibt es nur unzureichende Belege der Wirksamkeit von Enbrel bei Patienten mit einer dem Morbus Bechterew ähnlichen Verlaufsförm der Psoriasis-Arthritis und bei Patienten mit der Verlaufsförm Arthritis mutilans.

Bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis wurden keine Studien mit einem Dosierungsschema von einmal wöchentlich 50 mg Enbrel durchgeführt. Die Bewertung der Wirksamkeit für das Dosierungsschema der einmal wöchentlichen Gabe bei diesen Patienten basiert auf Daten aus der Studie bei Patienten mit Morbus Bechterew.

Erwachsene Patienten mit Morbus Bechterew

Die Wirksamkeit von Enbrel bei Morbus Bechterew wurde in drei randomisierten, doppelblinden, Studien untersucht, bei denen die zweimal wöchentliche Gabe von 25 mg Enbrel vs. Placebo verglichen wurde. Von den insgesamt 401 eingeschlossenen Patienten wurden 203 mit Enbrel behandelt. Die umfangreichste Studie schloss Patienten (n = 277) im Alter von 18 bis 70 Jahren mit aktivem Morbus Bechterew ein. Der aktive Morbus Bechterew war definiert durch jeweils ≥ 30 Punkte auf den visuellen Analogskalen (VAS) für die jeweils durchschnittliche Dauer und Intensität der Morgenssteifigkeit sowie mit einem VAS-Wert ≥ 30 bei mindestens 2 der folgenden 3 Parameter: globale Einschätzung durch den Patienten, durchschnittliche VAS-Werte für nächtliche und allgemeine Rückenschmerzen, Durchschnittswert aus den 10 Fragen des „Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index“ (BASFI). Patienten, die auf antirheumatische Basistherapeutika, nicht-steroidale Antirheumatika oder Kortikosteroide eingestellt waren, konnten diese Behandlung in unveränderter Dosierung fortführen. Patienten mit vollständiger Wirbelsäulenankylose wurden nicht in die Studie aufgenommen. Für die Dauer von 6 Monaten wurde 138 Patienten Enbrel in einer Dosierung von 25 mg (basierend auf Dosisfindungsstudien bei Patienten mit rheumatoider Arthritis) oder Placebo zweimal wöchentlich subkutan verabreicht.

Die primäre Messung der Wirksamkeit bestand in einer mindestens 20%igen Verbesserung von mindestens drei der vier „Assessments in Ankylosing Spondylitis-Ansprechkriterien“ (ASAS 20) (globale Einschätzung durch den Patienten, Rückenschmerzen, „Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index“ (BASFI) und Entzündung) sowie dem Fehlen einer Verschlimmerung im übrigen Bereich. Für die ASAS 50- und

ASAS 70-Ansprechkriterien wurden dieselben Kriterien mit einer mindestens 50%igen beziehungsweise 70%igen Verbesserung gewählt.

Schon 2 Wochen nach Therapiebeginn führte die Behandlung mit Enbrel im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Verbesserung der ASAS 20-, ASAS 50- und ASAS 70-Kriterien.

Ansprechen bei Patienten mit Morbus Bechterew in einer Placebo-kontrollierten Studie

	Prozentsatz der Patienten	
	Placebo n = 139	Enbrel n = 138
ASAS 20		
2 Wochen	22	46 ^a
3 Monate	27	60 ^a
6 Monate	23	58 ^a
ASAS 50		
2 Wochen	7	24 ^a
3 Monate	13	46 ^a
6 Monate	10	42 ^a
ASAS 70		
2 Wochen	2	12 ^a
3 Monate	7	29 ^a
6 Monate	5	28 ^a

- a: p < 0,001, Enbrel vs. Placebo
b: p = 0,002, Enbrel vs. Placebo

Bei den mit Enbrel behandelten Patienten mit Morbus Bechterew traten die klinischen Ansprechraten zum Zeitpunkt des ersten Besuchs (nach 2 Wochen) auf und blieben während der 6-monatigen Therapie gleich. Die Ansprechraten waren bei den Patienten vergleichbar, unabhängig davon, ob sie zum Zeitpunkt der Baseline-Visite eine Begleitbehandlung erhielten.

In zwei weniger umfangreichen, klinischen Morbus Bechterew-Studien wurden ähnliche Ergebnisse erzielt.

In einer vollen doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie wurden bei 366 Patienten mit aktivem Morbus Bechterew die Wirksamkeit und Sicherheit der einmal wöchentlichen Gabe von 50 mg Enbrel (zwei subkutane Injektionen zu je 25 mg) gegenüber der zweimal wöchentlichen Gabe von 25 mg Enbrel untersucht. Dabei waren die Wirksamkeits- und Sicherheitsprofile der einmal wöchentlichen Gabe von 50 mg und der zweimal wöchentlichen Gabe von 25 mg Enbrel ähnlich.

Erwachsene Patienten mit Plaque-Psoriasis

Enbrel wird zur Anwendung bei den in Abschnitt 4.1 beschriebenen Patientengruppen empfohlen. Psoriasis-Erkrankte in der Bevölkerung, die „nicht angesprochen haben“, sind definiert durch ein unzureichendes Ansprechen (PASI < 50 oder PGA, Patient Global Assessment, weniger als gut) oder eine Verschlechterung der Erkrankung während der Behandlung. Dabei mussten die Patienten für eine ausreichend lange Dauer

Enbrel® 25 mg Fertigspritze



adäquat dosiert sein, um ein Ansprechen auf mindestens jede der drei maßgeblichen verfügbaren systemischen Therapien beurteilen zu können.

Die Wirksamkeit von Enbrel im Vergleich zu anderen systemischen Therapien bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis (Ansprechen auf andere systemische Therapien) wurde im Rahmen von Studien, die Enbrel konkret mit anderen systemischen Therapien vergleichen, nicht untersucht. Stattdessen wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Enbrel in vier randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien untersucht. Der primäre Endpunkt für die Wirksamkeit in allen vier Studien war der Anteil an Patienten in jedem Behandlungsarm, der nach 12 Wochen PASI 75 (d.h. eine Verbesserung von mindestens 75 % bezogen auf den PASI-Ausgangswert) erreicht hatte.

Bei der Studie 1 handelte es sich um eine Phase-2-Studie mit Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren mit einer aktiven, aber klinisch stabilen Plaque-Psoriasis, von der ≥ 10 % der Körperoberfläche betroffen war. Einhundertzwölf (112) Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder zweimal in der Woche eine Enbrel-Dosis von 25 mg (n = 57) oder zweimal in der Woche Placebo (n = 55) für einen Zeitraum von 24 Wochen.

In Studie 2 wurden 652 Patienten mit chronischer Plaque-Psoriasis beunleitet; die Einschlusskriterien waren mit denen der Studie 1 identisch. Zusätzlich musste ein Psoriasis Area and Severity Index (PASI) von mindestens 10 während der Screeningphase vorliegen. Enbrel wurde in Dosierungen von einmal bzw. zweimal 25 mg in der Woche oder zweimal 50 mg in der Woche für einen Zeitraum von 6 aufeinander folgenden Monaten verabreicht. Während der ersten 12 Wochen der Doppelblind-Phase erhielten die Patienten Placebo oder eine der oben genannten drei Enbrel-Dosierungen. Nach zwölf Behandlungswochen begannen die Patienten der Placebo-Gruppe eine Behandlung mit verblindetem Enbrel (zweimal 25 mg in der Woche); Patienten der Wirkstoffgruppen setzen die Behandlung bis

Woche 24 mit der bei der Randomisierung festgelegten Dosierung fort.

In Studie 3 wurden 583 Patienten beunleitet; die Einschlusskriterien waren mit denen der Studie 2 identisch. Die Patienten dieser Studie erhielten für einen Zeitraum von 12 Wochen eine wöchentliche Dosis von zweimal 25 mg oder 50 mg Enbrel bzw. Placebo. Danach erhielten alle Patienten offen zweimal wöchentlich 25 mg Enbrel für weitere 24 Wochen.

In Studie 4 wurden 142 Patienten beunleitet; die Einschlusskriterien waren mit denen der Studien 2 und 3 identisch. Die Patienten dieser Studie erhielten für einen Zeitraum von 12 Wochen eine wöchentliche Dosis von einmal 50 mg Enbrel bzw. Placebo. Danach erhielten alle Patienten offen einmal wöchentlich 50 mg Enbrel für weitere 12 Wochen.

In Studie 1 wies die Gruppe der Patienten, die mit Enbrel behandelt worden war, in Woche 12 eine signifikant höhere PASI 75-Ansprechrare (30 %) auf als die mit Placebo behandelte Gruppe (2 %) (p < 0,0001). Nach 24 Wochen hatten 56 % der Patienten in der mit Enbrel behandelten Gruppe den PASI 75 erreicht, im Vergleich zu 5 % der mit Placebo behandelten Patienten. Die wichtigsten Ergebnisse der Studien 2, 3 und 4 sind in der Tabelle unten aufgeführt.

Bei den Patienten mit Plaque-Psoriasis, die Enbrel erhielten, zeigten sich im Vergleich zu Placebo bereits zum Zeitpunkt des ersten Besuches (nach 2 Wochen) signifikante Ansprechraren, die während der 24-wöchigen Behandlung aufreht erhalten wurden.

Bei Studie 2 gab es zudem einen Absetz-Zeitraum, innerhalb dessen die Behandlung bei Patienten mit einem PASI-Ansprechen von mindestens 50 % in Woche 24 beendet wurde. In der behandlungsfreien Zeit wurde bei den Patienten das Auftreten von Rebounds (PASI ≥ 150 % des Ausgangswertes) und die Zeit bis zum Rezidiv (definiert als Verschlechterung um mindestens die Hälfte des Wertes, der zwischen Baseline und Woche 24 erreicht worden war) beobachtet. Während des Absetz-Zeitraums kehrten die Symptome der Psoriasis allmählich zurück; bis zum Rezidiv der Erkrankung

vergingen median 3 Monate. Es wurden weder ein Rebound-Effekt noch Psoriasis-bedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse beobachtet. Der Nutzen einer erneuten Enbrel-Behandlung bei Patienten, die ursprünglich auf die Behandlung angesprochen hatten, konnte belegt werden.

In Studie 3 blieb bei der Mehrzahl der Patienten (77 %), die ursprünglich in die Gruppe mit zweimal wöchentlich 50 mg randomisiert worden waren und deren Enbrel-Dosis in Woche 12 auf zweimal wöchentlich 25 mg verringert wurde, die PASI 75-Ansprechrare bis Woche 36 gleich. Bei den Patienten, die während der gesamten Studie zweimal wöchentlich 25 mg erhielten, verbesserte sich die PASI 75-Ansprechrare stetig zwischen Woche 12 und 36.

In Studie 4 wies die Gruppe der Patienten, die mit Enbrel behandelt worden war, in Woche 12 eine höhere PASI 75-Ansprechrare (38 %) auf als die mit Placebo behandelte Gruppe (2 %) (p < 0,0001). Bei den Patienten, die während der gesamten Studie einmal wöchentlich 50 mg erhielten, verbesserte sich die PASI 75-Ansprechrare stetig auf 71 % in Woche 24.

In offenen Langzeitstudien (bis zu 34 Monate), in denen Patienten ohne Unterbrechung Enbrel erhielten, war das klinische Ansprechen anhaltend und die Sicherheit war vergleichbar mit der in kürzeren Studien.

Eine Analyse der Daten aus klinischen Studien zeigte keine Krankheits-Charakteristika zu Beginn der Behandlung auf, die Ärzte bei der Auswahl der geeigneten Dosierungsoption (intermittierend oder kontinuierlich) unterstützen würden. Demzufolge sollte die Therapie-Wahl (ob intermittierend oder kontinuierlich) basierend auf der Einschätzung durch den Arzt und den individuellen Bedürfnissen des Patienten erfolgen.

Antikörper gegen Enbrel

In den Seren einiger mit Etanercept behandelter Patienten wurden Antikörper nachgewiesen. Diese Antikörper waren alle nicht-neutralisierend und traten im Allgemeinen vorübergehend auf. Es scheint kein Zusammenhang zwischen der Antikörperbildung und dem klinischen Ansprechen oder Nebenwirkungen zu bestehen.

Ansprechen bei Patienten mit Psoriasis in Studie 2, 3 und 4

	Studie 2					Studie 3			Studie 4		
	Placebo	Enbrel				Placebo	Enbrel		Placebo	Enbrel	
		25 mg 2 x /W	25 mg 2 x /W	50 mg 2 x /W	50 mg 2 x /W		25 mg 2 x /W	50 mg 2 x /W		50 mg 1 x /W	50 mg 1 x /W
	n = 166	n = 162	n = 162	n = 164	n = 164	n = 193	n = 196	n = 196	n = 46	n = 96	n = 90
Ansprechen (%)	Woche 12	Woche 12	Woche 24*	Woche 12	Woche 24*	Woche 12	Woche 12	Woche 12	Woche 12	Woche 12	Woche 24*
PASI 50	14	58*	70	74*	77	9	64*	77*	9	69*	83
PASI 75	4	34*	44	49*	59	3	34*	49*	2	36*	71
DSGA*, befallsfrei bzw. nahezu befallsfrei	5	34*	39	49*	55	4	39*	57*	4	39*	64

* p $\leq 0,0001$ im Vergleich zu Placebo

a. In den Studien 2 und 4 wurden in Woche 24 keine statistischen Vergleiche zu Placebo durchgeführt, weil die ursprüngliche Placebo-Gruppe von Woche 13 bis Woche 24 Enbrel in einer Dosierung von 25 mg zweimal wöchentlich oder 50 mg einmal wöchentlich erhalten hatte.

b. Dermatologist Static Global Assessment. Befallsfrei bzw. nahezu befallsfrei, definiert als 0 oder 1 auf einer Skala von 0 bis 5.



Enbrel® 25 mg Fertigspritze

In klinischen Studien, in denen Patienten über einen Zeitraum von bis zu 12 Monaten mit zugelassenen Enbrel-Dosierungen behandelt wurden, lag die kumulative Rate der Anti-Etanercept-Antikörper bei ungefähr 6 % bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, 7,5 % bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis, 2 % bei Patienten mit Morbus Bechterew, 7 % bei Patienten mit Psoriasis, 9,7 % bei Kindern und Jugendlichen mit Psoriasis und 3 % bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis.

Der Anteil der Patienten, die in länger andauernden Studien (mit einer Dauer von bis zu 3,5 Jahren) Antikörper gegen Etanercept entwickelten, stieg erwartungsgemäß mit der Zeit an. Dennoch betrug, aufgrund ihres nur vorübergehenden Auftretens, die Häufigkeit der bei jeder Auswertung nachgewiesenen Antikörper bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und bei Patienten mit Psoriasis überlicherweise weniger als 7 %.

In einer Langzeitstudie zu Psoriasis, in der Patienten zweimal wöchentlich 50 mg Etanercept über einen Zeitraum von 96 Wochen erhielten, wurde an jedem Auswertungszeitpunkt eine Häufigkeit von Antikörpern von bis zu 9 % beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Enbrel wurden in einer zweiphasigen Studie mit 69 an polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis erkrankten Kindern mit sehr unterschiedlichem Krankheitsbeginn beurteilt. In die Studie wurden Patienten in einem Alter zwischen 4 und 17 Jahren mit einem mäßigen bis schweren Verlauf ihrer aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis eingeschlossen, die gegenüber einer Methotrexat-Behandlung entweder refraktär waren oder sie nicht vertrugen. Die Patienten erhielten weiterhin eine konsistente Dosis eines einzigen nicht-steroidalen Antirheumatikums und/oder Prednison (<0,2 mg/kg/Tag oder eine Maximaldosis von 10 mg). In Teil 1 der Studie erhielten alle Patienten zweimal wöchentlich eine subkutane Gabe von 0,4 mg Enbrel/kg KG (Maximaldosis 25 mg). In Teil 2 wurden die Patienten mit einem klinischen Ansprechen am Tag 90 randomisiert, um entweder für weitere 4 Monate Enbrel oder für 4 Monate Placebo zu erhalten, wobei auf Krankheitschübe geachtet wurde. Die Ergebnisse wurden unter Verwendung der „Definition von Verbesserung“ bei juveniler idiopathischer Arthritis (Definition of Improvement, DOI) beurteilt. Die DOI wird definiert als ≥30%ige Verbesserung bei mindestens drei der sechs und gleichzeitig ≥30%ige Verschlechterung bei nicht mehr als einem der sechs Hauptparameter der juvenilen idiopathischen Arthritis. Die Hauptparameter umfassen die Anzahl der aktiven Gelenke, die Einschränkung der Bewegungsfreiheit, eine allgemeine Bewertung durch Arzt und Patient/Eltern, die Beurteilung der Funktionalität und die Blutengeschwindigkeit. Ein Krankheitschub wurde definiert als eine ≥30%ige Verschlechterung bei drei der sechs Hauptparameter der juvenilen idiopathischen Arthritis und eine ≥30%ige

Verbesserung bei nicht mehr als einem der Hauptparameter sowie mindestens zwei aktive Gelenke.

Im Teil 1 der Studie zeigten 51 von 69 Patienten (74 %) ein klinisches Ansprechen und wurden in Teil 2 der Studie aufgenommen. Im Teil 2 kam es bei 6 von 25 Patienten (24 %), die weiterhin mit Enbrel behandelt wurden, zu einem Krankheitschub, verglichen mit 20 von 26 der Placebo-Patienten (77 %) ($p = 0,007$). Vom Beginn des 2. Teils an betrug die mediane Zeit bis zu einem Schub der Erkrankung ≥ 116 Tage für die mit Enbrel behandelten Patienten und 28 Tage für die Placebo-Patienten. Bei den Patienten, bei denen ein klinisches Ansprechen am Tag 90 auftrat und die in Teil 2 der Studie eintraten, setzte sich bei einigen mit Enbrel weiterbehandelten Patienten die Verbesserung zwischen dem dritten und siebten Monat fort, während bei den Placebo-Patienten keine Verbesserung auftrat.

Es wurden keine Studien an Patienten mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis durchgeführt, um den Einfluss einer kontinuierlichen Enbrel-Behandlung bei Patienten zu beurteilen, die nicht innerhalb von 3 Monaten nach Therapiebeginn auf Enbrel ansprechen. Es wurden ebenfalls keine Studien bei Patienten mit JIA durchgeführt, um die Auswirkungen eines Absetzens oder einer Reduktion der empfohlenen Enbrel-Dosis nach Langzeitanwendung zu untersuchen.

In einem Patientenregister mit 594 Kindern im Alter von 2–18 Jahren mit juveniler idiopathischer Arthritis, von denen 39 Kinder 2–3 Jahre alt waren, wurde die Langzeit-Sicherheit einer Enbrel-Monotherapie ($n=103$), von Enbrel plus Methotrexat ($n=294$) oder einer Methotrexat-Monotherapie ($n=197$) über einen Zeitraum von bis zu 3 Jahren bewertet. Insgesamt wurden bei Patienten, die mit Enbrel behandelt worden waren, häufiger Infektionen berichtet (3,8 vs. 2 %) im Vergleich zur Methotrexat-Monotherapie, und die mit der Enbrel-Anwendung im Zusammenhang stehenden Infektionen waren schwerwiegender.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Enbrel eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Kinder und Jugendliche mit Plaque-Psoriasis

Die Wirksamkeit von Enbrel wurde in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie mit 211 Kindern und Jugendlichen im Alter von 4 bis 17 Jahren mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (definiert durch einen sPGA-Score von ≥3, einschließlich ≥10 % an betroffener Körperoberfläche (BSA) und einem PASI von ≥12) untersucht. Geeignete Patienten hatten in der Vergangenheit eine Lichttherapie oder eine systemische Therapie erhalten oder hatten unzureichend auf eine topische Therapie angesprochen.

Die Patienten erhielten für einen Zeitraum von 12 Wochen einmal wöchentlich 0,8 mg Enbrel/kg Körpergewicht (bis zu 50 mg) bzw. Placebo. In Woche 12 zeigten mehr der in der Enbrel-Gruppe randomisierten Patienten ein positives Ansprechen bzgl. der Wirksamkeit (z. B. PASI 75) als die randomisierten Patienten der Placebo-Gruppe.

Ergebnisse nach 12 Wochen bei Kindern und Jugendlichen mit Plaque-Psoriasis

	Enbrel 0,8 mg/kg einmal wöchentlich (n = 106)	Placebo (n = 105)
PASI 75, n (%)	60 (57 %)*	12 (11 %)
PASI 50, n (%)	79 (75 %)*	24 (23 %)
sPGA „befallsfrei“ bzw. „minimal“, n (%)	66 (53 %)*	14 (13 %)

Abkürzung: sPGA – static Physician Global Assessment
a. $p < 0,0001$ im Vergleich zu Placebo

Nach 12 Wochen der doppelblinden Behandlungsphase erhielten alle Patienten einmal wöchentlich 0,8 mg Enbrel/kg Körpergewicht (bis zu 50 mg) für weitere 24 Wochen. Die jeweils beobachteten Ansprechraten der offenen und der doppelblinden Studienphasen waren vergleichbar.

Während einer randomisierten Absetzphase entwickelten signifikant mehr Patienten, die wieder in die Placebo-Gruppe randomisiert worden waren, ein Krankheitsrezidiv (Verlust des PASI-75-Ansprechens) als solche Patienten, die wieder in die Enbrel-Gruppe randomisiert worden waren. Bei fortgesetzter Behandlung blieb das Therapieansprechen für bis zu 48 Wochen erhalten.

Die Langzeit-Sicherheit und -Wirksamkeit einer einmal wöchentlichen Enbrel-Dosis von 0,8 mg/kg (bis zu 50 mg) wurde in einer offenen Verlängerungsstudie an 181 pädiatrischen Patienten mit Plaque-Psoriasis über einen Zeitraum von bis zu 2 Jahren im Anschluss an die oben besprochene 48-Wochen-Studie untersucht. Die Langzeiterfahrungen mit Enbrel waren im Allgemeinen mit den ursprünglichen aus der 48-Wochen-Studie vergleichbar und ergaben keine neuen Erkenntnisse zur Sicherheit.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Etanercept-Serumspiegel wurden mit dem enzymgekoppelten Immunsorptionsassay (ELISA) bestimmt, durch die ELISA-reaktive Abbauprodukte sowie verwandte Substanzen detektiert werden können.

Etanercept wird langsam von der Injektionsstelle der subkutanen Injektion resorbiert, wobei eine maximale Konzentration ca. 48 Stunden nach Gabe einer Einzeldosis erreicht wird. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt bei 76 %. Es ist zu erwarten, dass bei zweimal wöchentlichen Gabe die Steady-State-Konzentrationen ungefähr doppelt so hoch sind wie die Konzentrationen nach Gabe einer Einzeldosis. Nach subkutaner Einzelgabe von 25 mg Enbrel

Enbrel® 25 mg Fertigspritze



wurden in gesunden Probanden durchschnittliche maximale Serumkonzentrationen von $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ festgestellt; die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve betrug $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$. Die Dosisproportionalität wurde nicht gezielt bestimmt, jedoch wurde innerhalb des Dosierungsbereichs keine Sättigung der Clearance festgestellt.

Die Konzentrations-Zeit-Kurve von Etanercept verläuft biexponentiell. Für Etanercept beträgt das zentrale Verteilungsvolumen 7,6 l, wogegen das Verteilungsvolumen unter Steady-State-Bedingungen bei 10,4 l liegt.

Etanercept wird langsam aus dem Körper ausgeschieden. Die Halbwertszeit ist lang und liegt bei etwa 70 Stunden. Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis beträgt die Clearance ungefähr $0,066 \text{ l/h}$ und liegt damit ein wenig unterhalb des bei gesunden Probanden bestimmten Wertes von $0,11 \text{ l/h}$. Ferner sind die pharmakokinetischen Eigenschaften von Enbrel bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, Morbus Bechterew und Plaque-Psoriasis ähnlich.

Im Steady-State betrugen die Mittelwerte des Serumkonzentrationsprofils bei Patienten mit rheumatoider Arthritis: C_{max} : 2,4 mg/l vs. 2,6 mg/l, C_{min} : 1,2 mg/l vs. 1,4 mg/l; die relative AUC betrug 297 mg·h/l vs. 316 mg·h/l (Angaben für einmal wöchentlich 50 mg Enbrel ($n = 21$) versus zweimal wöchentlich 25 mg Enbrel ($n = 16$)). In einer offenen „single-dose“- und „cross-over“-Studie mit zwei Behandlungsarmen bei gesunden Probanden zeigte sich, dass die Gabe einer einzigen Injektion von 50 mg Etanercept pro ml bioäquivalent zu zwei Simultan-Injektionen mit je 25 mg Etanercept pro ml war.

In einer Populations-Pharmakokinetik-Analyse bei Patienten mit Morbus Bechterew betrugen die Etanercept-AUC im Steady-State jeweils $466 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ bzw. $474 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ für die einmal wöchentliche Gabe von 50 mg Enbrel ($n = 154$) bzw. die zweimal wöchentliche Gabe von 25 mg Enbrel ($n = 148$).

Obwohl nach Verabreichung von radioaktiv markiertem Etanercept an Patienten und Probanden eine Elimination der Radioaktivität im Urin beobachtet wurde, wurden bei Patienten mit akutem Nieren- oder Leberversagen keine erhöhten Etanercept-Konzentrationen festgestellt. Bei bestehender Nieren- oder Leberinsuffizienz sollte eine Dosisanpassung nicht erforderlich sein. Ein Unterschied in der Pharmakokinetik zwischen Männern und Frauen wurde nicht beobachtet.

Methorexat hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Etanercept. Die Beeinflussung der Pharmakokinetik von Methorexat im Menschen durch Enbrel wurde nicht untersucht.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

In einer Populations-Pharmakokinetik-Studie wurde der Einfluss des fortgeschrittenen Alters auf die Etanercept-Serumkonzentrationen untersucht. Die geschätzte Clearance und das geschätzte Verteilungsvolumen war

für Patienten zwischen 65 und 87 Jahren ähnlich wie die Schätzungen für Patienten unter 65 Jahren.

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis
In einer Studie zur Behandlung der polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis wurden 69 Patienten (zwischen 4 und 17 Jahre alt) 0,4 mg Etanercept/kg KG über einen Zeitraum von 3 Monaten zweimal wöchentlich verabreicht. Die Serumkonzentrationsprofile ähnelten denen, die bei erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis beobachtet wurden. Die jüngsten Kinder (4 Jahre alt) hatten eine verringerte Clearance (erhöhte Clearance, wenn auf das Körpergewicht normalisiert wurde) im Vergleich zu älteren Kindern (12 Jahre alt) und Erwachsenen. Die Simulation der Dosierung legt nahe, dass die Serumspiegel bei jüngeren Kindern deutlich erniedrigt sind, während ältere Kinder (10–17 Jahre alt) Serumspiegel aufweisen, die denen der Erwachsenen ähneln.

Kinder und Jugendliche mit Plaque-Psoriasis

Kinder und Jugendliche mit Plaque-Psoriasis (im Alter von 4 bis 17 Jahren) erhielten einmal wöchentlich 0,8 mg Etanercept/kg Körpergewicht (bis zu einer Maximaldosis von 50 mg pro Woche) für bis zu 48 Wochen. Im Steady-State reichten die mittleren Serumspiegel von 1,6 bis 2,1 $\mu\text{g/ml}$ in Woche 12, 24 und 48. Bei Kindern und Jugendlichen mit Plaque-Psoriasis und Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis (die zweimal wöchentlich 0,4 mg Etanercept/kg Körpergewicht bis zu einer Maximaldosis von 50 mg pro Woche erhielten) waren diese mittleren Konzentrationen vergleichbar. Das Gleiche gilt für erwachsene Patienten mit Plaque-Psoriasis, die zweimal wöchentlich 25 mg Etanercept erhielten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur Toxikologie von Enbrel wurde keine Dosis-begrenzende oder Zielorgan-Toxizität festgestellt. Aufgrund der Ergebnisse einer Vielzahl von *in vitro* und *in vivo* Studien wird Enbrel für nicht-mutagen befunden. Bedingt durch die Entwicklung von neutralisierenden Antikörpern in Nagetieren wurden mit Enbrel keine Karzinogenitätsstudien sowie Standarduntersuchungen zur Fertilität und postnatalen Toxizität durchgeführt.

Die subkutane Gabe von Einzeldosen von 2000 mg Enbrel/kg KG oder die intravenöse Einzeldosis von 1000 mg Enbrel/kg KG rief in Mäusen oder Ratten keine Letalität oder sichtbaren Anzeichen von Toxizität hervor. Nach zweimal wöchentlicher subkutaner Gabe von Dosierungen (15 mg/kg KG), die, bezogen auf AUC, zu Serumspiegeln führten, die mehr als 27-fach höher waren als bei Patienten mit rheumatoider Arthritis nach Gabe der empfohlenen Dosis von 25 mg über 4 oder 26 aufeinander folgende Wochen wurde keine Dosis-begrenzende oder Zielorgan-Toxizität durch Enbrel in Cynomolgus-Affen hervorgerufen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sucrose
Natriumchlorid
Argininhydrochlorid
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Nicht einfrieren.

Enbrel kann für einen einmaligen Zeitraum von bis zu 4 Wochen bei Temperaturen bis maximal 25°C aufbewahrt werden. Danach darf es nicht wieder gekühlt werden. Enbrel muss vernichtet werden, wenn es nicht innerhalb von 4 Wochen nach Entnahme aus der Kühlung verwendet wird.

Die Fertigspritzen im Umkanon aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Klarglas-Spritze (Glassypil) mit Edelstahlkanüle, Kautschuk-Verschlusskappe und Kunststoffkolben.

Ein Umkanon enthält 4, 8 oder 24 Fertigspritzen mit Enbrel und 8, 16 oder 48 Alkoholtupfer. Die Verschlusskappe enthält Trocankautschuk (Latex) (siehe Abschnitt 4.4). Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vor der Injektion sollte die Enbrel-Einweg-Fertigspritze Raumtemperatur erreicht haben (ca. 15 bis 30 Minuten). Die Verschlusskappe sollte bis zum Erreichen der Raumtemperatur nicht von der Fertigspritze entfernt werden. Die Lösung muss klar und farblos oder blassgelb und so gut wie frei von sichtbaren Partikeln sein.

Eine umfassende Anleitung zur Anwendung wird in der Packungsbeilage, Abschnitt 7, „Hinweise zur Vorbereitung und Verabreichung einer Enbrel-Injektion“, gegeben.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNG(S)NUMMER(N)

EU/1/99/126/013
EU/1/99/126/014
EU/1/99/126/015

009907-0915 – Enbrel 25 mg Fertigspritze – n



Enbrel® 25 mg Fertigspritze

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung:
03. Februar 2000
Datum der letzten Verlängerung:
03. Februar 2010

10. STAND DER INFORMATION

August 2011

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

4 Fertigspritzen mit je 25 mg N 1
8 Fertigspritzen mit je 25 mg N 2
24 Fertigspritzen mit je 25 mg N 3

13. REPRÄSENTANT IN DEUTSCHLAND

PFIZER PHARMA GmbH
Linkstr. 10
10786 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71
10831 Berlin

August 2011 spode-15tab-4s-25

009907-D916 – Enbrel 25 mg Fertigspritze – n

13

Wyeth**Enbrel® 25 mg****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Enbrel® 25 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche enthält 25 mg Etanercept.

Etanercept ist ein menschliches Tumornekrosefaktor-Rezeptor-p75-Fc-Fusionsprotein, das durch rekombinante DNA-Technologie über Genexpression aus der Eizstockzelllinie des Chinesischen Hamsters (CHO) gewonnen wird. Etanercept ist ein Dimer eines chimären Proteins, das durch Verschmelzung der extrazellulären Ligandenbindungsdomäne des menschlichen Tumornekrosefaktor-Rezeptor-2 (TNFR2/p75) mit der Fc-Domäne des menschlichen IgG1 gentechnisch hergestellt wird. Diese Fc-Komponente enthält die Scharnier-, CH₂- und CH₃-Regionen, nicht aber die CH₁-Region des IgG1. Etanercept besteht aus 934 Aminosäuren und hat ein Molekulargewicht von ca. 150 Kilodalton. Die Aktivität wird bestimmt durch Messung der Fähigkeit von Etanercept, die von TNF α hervorgerufene Wachstumsinhibition von A375-Zellen zu neutralisieren. Die spezifische Aktivität von Etanercept beträgt $1,7 \times 10^6$ Einheiten/mg.

Sonstige Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Das weiße Pulver ist in einer durchsichtigen Durchstechflasche aus Glas mit Gummistopfen, Aluminiumversiegelung und pinkfarbener Plastik-Verschlusskappe verfügbar. Das Lösungsmittel ist eine klare, farblose Flüssigkeit und wird in einer Glas-Fenigspritze bereitgestellt (siehe Abschnitt 6.5).

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Enbrel kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat zur Behandlung der aktiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen angewendet werden, wenn das Ansprechen auf Basistherapeutika, einschließlich Methotrexat (sofern nicht kontraindiziert), unzureichend ist.

Des Weiteren ist Enbrel indiziert zur Behandlung schwerer, aktiver und progressiver Formen der rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind. Durch Röntgenuntersuchungen wurde gezeigt, dass durch die Anwendung von Enbrel als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat bei Patienten mit rheumatoider Arthritis die Progression der durch die Krankheit hervorgerufenen strukturellen Schädigungen verlangsamt wird.

Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen chronischen Arthritis bei Kindern im Alter von 4 bis 17 Jahren, die unzureichend auf eine Methotrexat-Behandlung angesprochen haben oder eine Methotrexat-Behandlung nicht vertragen. Enbrel wurde nicht bei Kindern unter 4 Jahren untersucht.

Behandlung der aktiven und progressiven Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Erwachsenen, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Basistherapie unzureichend ist.

Behandlung des schweren aktiven Morbus Bechterew (Spondylitis ankylosans) bei Erwachsenen, die unzureichend auf eine konventionelle Behandlung angesprochen haben.

Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien wie Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (siehe Abschnitt 5.1) nicht angesprochen haben, sie nicht vertragen oder bei denen diese Therapien kontraindiziert sind.

4.2 Dosierung,**Art und Dauer der Anwendung**

Die Behandlung mit Enbrel sollte von einem Facharzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung der rheumatoiden Arthritis, der Psoriasis-Arthritis, des Morbus Bechterew oder der Psoriasis verfügt.

Enbrel 25 mg muss jeweils vor Anwendung in der Durchstechflasche mit 1 ml Wasser für Injektionszwecke aufgelöst werden und wird als subkutane Injektion verabreicht.

Erwachsene (18 bis 64 Jahre)

Rheumatoide Arthritis

Die Dosis beträgt zweimal wöchentlich 25 mg Etanercept; alternativ dazu zeigte sich, dass 50 mg einmal wöchentlich gegeben (als zwei ungefähr zum gleichen Zeitpunkt verabreichte Injektionen zu je 25 mg) sicher und wirksam sind (siehe Abschnitt 5.1).

Psoriasis-Arthritis und Morbus Bechterew Die empfohlene Dosis beträgt zweimal wöchentlich 25 mg Etanercept.

Bei Psoriasis-Arthritis und bei Morbus Bechterew ist keine andere Dosis als die zweimal wöchentliche Gabe von 25 mg untersucht worden.

Plaque-Psoriasis

Die empfohlene Enbrel-Dosis beträgt zweimal wöchentlich 25 mg. Alternativ kann zweimal wöchentlich 50 mg bis zu 12 Wochen verabreicht werden, gefolgt von einer Dosis von zweimal wöchentlich 25 mg, falls erforderlich. Die Behandlung mit Enbrel sollte bis zum Erreichen der Remission fortgesetzt werden — für bis zu 24 Wochen. Bei Patienten, die nach 12 Wochen nicht angesprochen haben, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Falls eine erneute Behandlung mit Enbrel indiziert ist, sollte die oben genannte Anleitung für die Behandlungsdauer befolgt werden. Die Dosis sollte zweimal wöchentlich 25 mg betragen.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Die Dosierung und Art und Dauer der Anwendung entsprechen den Angaben für Erwachsene im Alter von 18 bis 64 Jahren.

Kinder und Jugendliche (≥ 4 Jahre bis < 18 Jahre)

0,4 mg Etanercept/kg Körpergewicht (KG) (bis zu einer Maximaldosis von 25 mg Etanercept) nach Auflösung von 25 mg Etanercept in 1 ml Wasser für Injektionszwecke,

verabreicht als zweimal wöchentliche subkutane Injektion mit einem Zeitabstand von 3 bis 4 Tagen zwischen den einzelnen Enbrel-Injektionen.

Nieren- und Leberfunktionsstörung

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegenüber dem arzneilich wirksamen Bestandteil oder einem der sonstigen Bestandteile.

Sepsis oder Risiko einer Sepsis.

Eine Behandlung mit Enbrel sollte bei Patienten mit aktiven Infektionen, einschließlich chronischer oder lokalisierter Infektionen, nicht begonnen werden.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**Infektionen**

Unter Anwendung von Enbrel wurden Sepsis und schwerwiegende Infektionen (letale, lebensbedrohliche oder eine stationäre Behandlung bzw. intravenöse Antibiotika-Gabe erfordernde Infektionen) beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Viele dieser schwerwiegenden Ereignisse traten bei Patienten mit Grunderkrankungen auf, die zusätzlich zur rheumatoiden Arthritis Infektionen begünstigen können. Patienten, die während der Enbrel-Behandlung eine neue Infektion entwickeln, sollten engmaschig beobachtet werden. Die Anwendung von Enbrel sollte abgebrochen werden, wenn der Patient eine schwerwiegende Infektion entwickelt. Enbrel sollte nur unter sorgfältiger ärztlicher Überwachung angewendet werden bei Patienten mit wiederkehrenden oder chronischen Infektionen in der Vorgeschichte oder bei Begleitzuständen, die Infektionen begünstigen können, wie z. B. fortgeschrittener oder schwer einstellbarer bzw. schlecht eingestellter Diabetes.

Gleichzeitige Behandlung mit Enbrel und Anakinra

Die gleichzeitige Anwendung von Enbrel und Anakinra wurde im Vergleich zu einer Behandlung mit Enbrel allein mit einem erhöhten Risiko von schwerwiegenden Infektionen und Neutropenie in Zusammenhang gebracht. Diese Kombination zeigte keinen erhöhten klinischen Nutzen. Daher wird die kombinierte Anwendung von Enbrel und Anakinra nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5 und 4.8).

Allergische Reaktionen

Unter der Anwendung von Enbrel wurden häufig allergische Reaktionen beobachtet. Die allergischen Reaktionen schlossen Angioödem und Unikaria ein; außerdem traten schwerwiegende Reaktionen auf. Beim Auftreten von schwerwiegenden allergischen oder anaphylaktischen Reaktionen sollte die Enbrel-Behandlung unverzüglich abgebrochen und eine geeignete Therapie eingeleitet werden.

Immunsuppression

Es ist möglich, dass Anti-TNF-Therapien, einschließlich der Anwendung von Enbrel, die Wirt-Abwehr von Infektionen und malignen Erkrankungen beeinflussen, da TNF-Entzündungsprozesse auslöst und zelluläre Im-

munreaktionen verändern. Berichte über verschiedene maligne Erkrankungen (einschließlich Brust- und Lungenkarzinom sowie Lymphom) wurden in der Zeit nach Markteinführung bekannt (siehe Abschnitt 4.8). In einer Studie mit 49 an rheumatoide Arthritis erkrankten Patienten, die mit Enbrel behandelt wurden, wurden keine Hinweise auf eine Reduktion allergischer Späreaktionen, eine Verminderung der Immunglobulin-Spiegel oder eine Größenänderung der Effektor-Zell-Population festgestellt. Es ist unbekannt, ob eine Behandlung mit Enbrel die Entwicklung und den Verlauf von malignen Erkrankungen und akuten und/oder chronischen Infektionen beeinflussen kann. Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Enbrel bei immunsupprimierten Patienten oder Patienten mit chronischen Infektionen wurde nicht untersucht.

Zwei Patienten mit juveniler chronischer Arthritis entwickelten eine Varizellen-Infektion und die Anzeichen und Symptome einer aseptischen Meningitis, die ohne Folgeerscheinungen abheilten. Patienten mit einer starken Exposition gegenüber Varicella-Viren sollten die Enbrel-Behandlung vorübergehend unterbrechen, und es sollte eine Prophylaxe mit Varicella-Zoster-Immunglobulinen in Betracht gezogen werden.

Impfungen

Lebendimpfstoffe sollten nicht gleichzeitig mit Enbrel verabreicht werden. Es sind keine Daten hinsichtlich der Sekundärübertragung von Infektionen durch Lebendimpfstoffe bei mit Enbrel behandelten Patienten vorhanden. Es wird empfohlen, dass bei Patienten mit juveniler chronischer Arthritis, soweit möglich, vor der Einleitung der Enbrel-Behandlung alle nach geltenden Immunisierungs-Richtlinien notwendigen Impfungen durchgeführt werden.

In einer doppelblinden Placebo-kontrollierten randomisierten klinischen Studie erhielten 184 der an Psoriasis-Arthritis erkrankten Patienten in Woche 4 zusätzlich einen multivalenten Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff. In dieser Studie waren die meisten der Psoriasis-Arthritis-Patienten, die Enbrel erhielten, in der Lage, eine effektive B-Zell-Immunantwort auf den Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff aufzubauen. Allerdings waren die Titer in der Summe geringgradig niedriger. Einige Patienten wiesen im Vergleich zu den Patienten, die kein Enbrel erhalten hatten, einen doppelt so hohen Titeranstieg auf. Die entsprechende klinische Signifikanz hierzu ist nicht bekannt.

Autoantikörperbildung

Die Behandlung mit Enbrel kann die Bildung von Autoantikörpern hervorrufen (siehe Abschnitt 4.8).

Hämatologische Reaktionen

Bei Patienten, die mit Enbrel behandelt wurden, wurde in seltenen Fällen über das Auftreten von Panzytopenien und in sehr seltenen Fällen über aplastische Anämien berichtet, von denen einige einen tödlichen Ausgang hatten. Daher sollte Enbrel mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit Blutdyskrasie (fehlerhafter Blutzusammensetzung) in der Anamnese. Alle Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass sie

sofort ihren Arzt aufsuchen sollten, wenn bei ihnen während der Enbrel-Therapie Anzeichen und Symptome auftreten, die auf eine Blutdyskrasie oder Infektion hindeuten (z. B. anhaltendes Fieber, Halsentzündung, Blutergüsse, Blutungen, Blässe). Diese Patienten sollten umgehend eindringlich untersucht werden, einschließlich des kompletten Blutbildes; falls hierdurch Blutdyskrasien bestätigt werden, ist Enbrel abzusetzen.

ZNS-Erkrankungen

In seltenen Fällen wurde über entmyelinisierende Erkrankungen des ZNS bei mit Enbrel behandelten Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Obwohl keine klinischen Studien mit Enbrel an Patienten mit Multipler Sklerose durchgeführt wurden, haben klinische Studien mit anderen TNF-Antagonisten bei Patienten mit Multipler Sklerose einen Anstieg der Krankheitsaktivität gezeigt. Bei Patienten mit vorbestehender oder jüngst neu aufgetretener ZNS-Entmarkungskrankheit oder bei Patienten, bei denen in Betracht gezogen werden muss, dass ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer ZNS-Entmarkungskrankheit besteht, sollte Enbrel daher nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses, einschließlich einer neurologischen Untersuchung, angewendet werden.

Kombinationsbehandlung

In einer kontrollierten klinischen Studie von einem Jahr Dauer bei Patienten mit rheumatoide Arthritis ergaben sich bei der Kombination von Enbrel und Methotrexat keine unerwarteten Befunde zur Unbedenklichkeit. Das Sicherheitsprofil von Enbrel, verabreicht in Kombination mit Methotrexat, ähnelte den Profilen in Studien, in denen Enbrel und Methotrexat als Monotherapie verabreicht worden waren. Langzeitstudien zur Bewertung der Sicherheit der Kombinationstherapie dauern an.

Es gibt keine gesicherten Erkenntnisse über die Langzeitsicherheit von Enbrel bei gleichzeitiger Gabe mit anderen Basistherapeutika.

Die Anwendung von Enbrel in Kombination mit anderen systemischen Therapien oder der Lichttherapie zur Behandlung von Psoriasis ist nicht untersucht worden.

Nieren- und Leberfunktionsstörung

Basierend auf den pharmakokinetischen Daten (siehe Abschnitt 5.2) ist eine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion nicht erforderlich; die klinische Erfahrung mit diesen Patienten ist begrenzt.

Dekompensierte Herzinsuffizienz

Der Arzt sollte Enbrel bei Patienten mit einer dekompensierten Herzinsuffizienz mit Vorsicht anwenden. Berichte nach Markteinführung zeigten bei mit Enbrel behandelten Patienten eine Verschlechterung der dekompensierten Herzinsuffizienz mit und ohne nachweisbare prädisponierende Faktoren. Zwei groß angelegte klinische Studien, welche die Anwendung von Enbrel bei der Behandlung der dekompensierten Herzinsuffizienz bewerten sollten, wurden frühzeitig aufgrund fehlender Wirksamkeit beendet. Obwohl nicht eindeutig belegbar, deuten die

Daten einer dieser Studien auf eine mögliche Verschlechterung der dekompensierten Herzinsuffizienz bei mit Enbrel behandelten Patienten hin.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In klinischen Studien wurden bei der gleichzeitigen Anwendung von Enbrel und Glucocorticoiden, Salicylaten (Ausnahme: Sulfasalazin), nichtsteroidalen Antirheumatika (NSARs), Analgetika oder Methotrexat keine Wechselwirkungen festgestellt (siehe Abschnitt 4.4 mit Hinweisen zu Impfungen).

In einer klinischen Studie erhielten Patienten übliche Sulfasalazin-Dosen und zusätzlich Enbrel. Im Vergleich zu den nur mit Enbrel bzw. Sulfasalazin behandelten Patientengruppen entwickelten die Patienten in der Kombinationsgruppe im Durchschnitt einen statistisch signifikanten Abfall der mittleren Anzahl weißer Blutkörperchen. Die klinische Signifikanz dieser Wechselwirkung ist nicht bekannt.

Gleichzeitige Behandlung mit Enbrel und Anakinra

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Anakinra und Enbrel behandelt wurden, wurde eine höhere Anzahl von schwerwiegenden Infektionen beobachtet im Vergleich zu Patienten, die entweder nur mit Enbrel oder mit Anakinra behandelt wurden (historische Daten).

Außerdem wurde in einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie mit Patienten, die Methotrexat als Basistherapie erhielten, beobachtet, dass bei Patienten, die gleichzeitig mit Enbrel und Anakinra behandelt wurden, eine höhere Anzahl von schwerwiegenden Infektionen (7 %) und Neutropenie auftrat als bei Patienten, die mit Enbrel allein behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8). Die Kombination von Enbrel und Anakinra zeigte keinen erhöhten klinischen Nutzen und wird deshalb nicht empfohlen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es wurden keine Studien mit Enbrel an schwangeren Frauen durchgeführt. Entwicklungs-Toxizitätsstudien an Ratten und Kaninchen ergaben keine Hinweise auf Schädigungen des Fetus bzw. der neugeborenen Fäue durch Etanercept. Präklinische Daten zur peri- und postnatalen Toxizität von Etanercept sowie zum Einfluss von Etanercept auf die Fertilität und die allgemeine Fortpflanzungsfähigkeit liegen nicht vor. Daher wird die Anwendung von Enbrel bei schwangeren Frauen nicht empfohlen. Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während der Enbrel-Behandlung nicht schwanger zu werden.

Anwendung in der Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Etanercept in die Muttermilch übergeht. Da Immunglobuline, wie auch viele andere Arzneimittel, in die Muttermilch übergehen können, muss entschieden werden, ob entweder abgestillt oder die Anwendung von Enbrel während der Stillzeit unterbrochen werden sollte.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Die Anwendung von Enbrel wurde bei 2680 Patienten mit rheumatoider Arthritis in Studien mit doppelblindem und offenem Design untersucht. Die Untersuchungsergebnisse stammen aus 2 Placebo-kontrollierten Studien (349 mit Enbrel und 152 mit Placebo behandelte Patienten) und 2 Wirkstoff-kontrollierten Studien: einer Wirkstoff-kontrollierten Studie, in der Enbrel mit Methotrexat verglichen wurde (415 mit Enbrel und 217 mit Methotrexat behandelte Patienten) und einer weiteren Wirkstoff-kontrollierten Studie, in der Enbrel (223 Patienten), Methotrexat (228 Patienten) und Enbrel in Kombination mit Methotrexat (231 Patienten) verglichen wurden. Der Patientenanteil, der aufgrund von unerwünschten Ereignissen die Behandlung abgebrochen hat, war für die mit Enbrel oder mit Placebo behandelten Gruppen gleich; in der ersten Wirkstoff-kontrollierten Studie war die Abbruch-Rate für Methotrexat (10 %) signifikant höher als für Enbrel (5 %). In der zweiten Wirkstoff-kontrollierten Studie war die Abbruch-Rate aufgrund unerwünschter Ereignisse innerhalb der drei Behandlungsgruppen Enbrel (11 %), Methotrexat (14 %) und Enbrel in Kombination mit Methotrexat (10 %) ähnlich. Außerdem wurde Enbrel in zwei doppelblinden Placebo-kontrollierten Studien sowie einer offenen Folgestudie bei 131 Patienten mit Psoriasis-Arthritis untersucht. In drei doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien wurden 203 Patienten, die an Morbus Bechterew erkrankt waren, mit Enbrel behandelt.

Enbrel wurde zudem im Rahmen von 3 doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien bei 1084 Patienten mit Plaque-Psoriasis über einen Zeitraum von bis zu 6 Monaten untersucht.

In doppelblinden klinischen Studien, in denen Enbrel mit Placebo verglichen wurde, waren Reaktionen an der Injektionsstelle die häufigsten unerwünschten Ereignisse bei mit Enbrel behandelten Patienten. Unter den an rheumatoider Arthritis erkrankten Patienten, die in doppelblinden Placebo-kontrollierten klinischen Studien behandelt wurden, traten bei 4 % der 349 mit Enbrel behandelten Patienten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf, verglichen mit 5 % der 152 mit Placebo behandelten Patienten. Im Vergleich zu 8 % der 217 mit Methotrexat behandelten Patienten traten in der ersten Wirkstoff-kontrollierten Studie bei 6 % der 415 mit Enbrel behandelten Patienten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf. In der zweiten Wirkstoff-kontrollierten Studie war die Rate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse innerhalb der drei Behandlungsgruppen Enbrel 11 %, Methotrexat 12 % und Enbrel in Kombination mit Methotrexat 8 % ähnlich. Bei Patienten mit Plaque-Psoriasis, die in Placebo-kontrollierten Studien behandelt wurden, betrug die Häufigkeit der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse etwa 1 % von

933 mit Enbrel behandelten Patienten im Vergleich zu 1 % von 414 mit Placebo behandelten Patienten.

Die nachfolgend aufgeführten Nebenwirkungen basieren auf Beobachtungen aus klinischen Studien bei Erwachsenen sowie auf Berichten nach Markteinführung.

Die Nebenwirkungen sind nach Organsystemen und entsprechend ihrer Häufigkeiten (Anzahl von Patienten, bei denen eine Reaktion erwartet wird) in folgende Kategorien eingeteilt:

Sehr häufig (> 1/10), häufig (> 1/100, < 1/10), gelegentlich (> 1/1 000, < 1/100), selten (> 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sehr häufig:
Infektionen (einschließlich Infektionen der oberen Atemwege, Bronchitis, Zystitis, Hautinfektionen)*

Gelegentlich:
Schwere Infektionen (einschließlich Pneumonie, Phlegmone, septische Arthritis, Sepsis)*

Selten:
Tuberkulose

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich:
Thrombozytopenie

Selten:
Anämie, Leukozytopenie, Neutropenie, Panzytopenie*

Sehr selten:
Aplastische Anämie*

Erkrankungen des Immunsystems

Häufig:
Allergische Reaktionen (siehe Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes), Bildung von Autoantikörpern*

Selten:
Schwere allergische/anaphylaktische Reaktionen (einschließlich Angioödem, Bronchospasmus)

Erkrankungen des Nervensystems

Selten:
Anfälle, entmyelinisierende Ereignisse des ZNS mit Verdacht auf Multiple Sklerose oder lokalisierte entmyelinisierende Zustände wie Neuritis nervi optici und Querschnittsmyelitis (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig:
Pruritus

Gelegentlich:
Angioödem, Unikaria, Hautausschlag

Selten:
Kutane Vaskulitis (einschließlich leukozytoklastische Vaskulitis)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Selten:
Subakuter kutaner Lupus erythematoses, diskoider Lupus erythematoses, Lupus-ähnliches Syndrom

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig:

Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Blutung, Bluterguss, Erythem, Juckreiz, Schmerzen, Schwellung)*

Häufig:
Fieber*

Herzerkrankungen

Es liegen Berichte über eine Verschlechterung von dekompensierter Herzinsuffizienz vor (siehe Abschnitt 4.4).

* siehe unten **Zusätzliche Informationen**

Zusätzliche Informationen:

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in klinischen Studien

Bei den Patienten mit rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis, Morbus Bechterew und Plaque-Psoriasis in den Placebo-kontrollierten, Wirkstoff-kontrollierten und offenen klinischen Studien mit Enbrel umfassen die berichteten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse maligne Erkrankungen (siehe unten), Asthma, Infektionen, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Myokardischämie, Schmerzen im Brustkorb, Synkope, zerebrale Ischämie, Hypertonie, Hypotonie, Cholezystitis, Pankreatitis, gastrointestinale Blutungen, Bursitis, Verwirrtheit, Depression, Dyspnoe, gestörte Wundheilung, Niereninsuffizienz, Nierensteine, tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, membranöse Glomerulonephropathie, Polymyositis, Thrombophlebitis, Leberschäden, Leukozytopenie, Parese, Parästhesie, Schwindel, allergische Alveolitis, Angioödem, Skleritis, Knochenfraktur, Lymphadenopathie, Colitis ulcerosa und Ileus.

Maligne Erkrankungen

Bei 2680 Patienten mit rheumatoider Arthritis, die in klinischen Studien über einen Zeitraum von bis zu 48 Monaten mit Enbrel behandelt wurden, einschließlich 231 Patienten, die in der einjährigen Wirkstoff-kontrollierten Studie mit Enbrel in Kombination mit Methotrexat behandelt wurden, traten achthunddreißig neue maligne Erkrankungen unterschiedlichen Typs auf. Die in diesen klinischen Studien beobachteten waren den zu erwartenden Raten und Inzidenzen für die untersuchte Population ähnlich. In den doppelblinden Placebo-kontrollierten Studien von einer Dauer von bis zu 6 Monaten entwickelte keiner der 131 mit Enbrel behandelten Patienten mit Psoriasis-Arthritis eine maligne Erkrankung. Bei den 1261 Patienten mit Plaque-Psoriasis, die im Rahmen von doppelblinden und offenen Studien über einen Zeitraum von bis zu 15 Monaten mit Enbrel behandelt wurden, traten dreißig maligne Erkrankungen auf. Berichte über verschiedene Malignome (einschließlich Brust- und Lungenkarzinom sowie Lymphom) wurden ebenfalls in der Zeit nach Markteinführung bekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Reaktionen an der Injektionsstelle

Im Vergleich zu Placebo traten bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen, die mit Enbrel behandelt wurden, Reaktionen an der Injektionsstelle signifikant häufiger auf (36 % vs. 9 %). Die Reaktionen an der Injektions-

Enbrel® 25 mg

Wyeth

stelle traten gewöhnlich innerhalb des ersten Behandlungsmonats auf. Sie gingen nach durchschnittlich etwa 3 bis 5 Tagen zurück. In den meisten Fällen wurden die Reaktionen an der Injektionsstelle in der Enbrel-Behandlungsgruppe nicht behandelt. Die Mehrheit der behandelten Patienten erhielt topische Präparate, wie z. B. Kortikosteroide oder orale Antihistaminika. Des Weiteren kam es bei einigen Patienten zu „Recall“-Reaktionen an der Injektionsstelle, die durch Hautreaktionen an der zuletzt verwendeten Injektionsstelle mit gleichzeitigem Auftreten von Reaktionen an vorherigen Injektionsstellen gekennzeichnet waren. Diese Reaktionen waren im Allgemeinen vorübergehend und traten während der Behandlung nicht erneut auf.

In kontrollierten Studien an Patienten mit Plaque-Psoriasis zeigten etwa 14 % der mit Enbrel behandelten Patienten innerhalb der ersten 12 Behandlungswochen Reaktionen an der Injektionsstelle gegenüber 6 % der mit Placebo behandelten Patienten.

Infektionen

In klinischen Studien zu rheumatischen Erkrankungen waren Infektionen der oberen Atemwege (Erkältungen) und Sinusitis die am häufigsten auftretenden Infektionen bei Patienten, die Enbrel oder Placebo erhielten. In Placebo-kontrollierten Studien traten Infektionen der oberen Atemwege mit einer Häufigkeit von 17 % in der Placebo-Gruppe und von 22 % in der Enbrel-Gruppe auf. Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die an den Placebo-kontrollierten Studien teilnahmen, entsprach dies 0,68 Ereignissen pro Patientenjahr in der Placebo-Gruppe und 0,82 Ereignissen pro Patientenjahr in der Enbrel-Gruppe, unter Berücksichtigung der längeren Beobachtungsdauer der Enbrel-Patienten. In Placebo-kontrollierten Studien wurde für Enbrel keine Zunahme der Häufigkeit von schwerwiegenden Infektionen (letale, lebensbedrohliche oder eine stationäre Behandlung bzw. intravenöse Antibiotikagabe erfordernde Infektionen) beobachtet. Bei den 2680 mit Enbrel über eine Dauer von bis zu 48 Monaten behandelten Patienten mit rheumatoider Arthritis, einschließlich 231 Patienten, die in der einjährigen Wirkstoff-kontrollierten Studie mit Enbrel in Kombination mit Methotrexat behandelt wurden, wurden 170 schwerwiegende Infektionen beobachtet. Diese schwerwiegenden Infektionen umfassten Abszesse (an unterschiedlichen Stellen), Bakteriämie, Bronchitis, Bursitis, Phlegmone, Cholezystitis, Diarrhöe, Divertikulitis, Endokarditis (vermutet), Gastroenteritis, Hepatitis B, Herpes zoster, Unterschenkelgeschwür, Mundinfektion, Osteomyelitis, Otitis, Parotitis, Pneumonie, Pyelonephritis, Sepsis, septische Arthritis, Sinusitis, Hautinfektion, Hautgeschwür, Harnwegsinfektion, Vaskulitis und Wundinfektion.

In der einjährigen Wirkstoff-kontrollierten Studie, in der Patienten entweder mit Enbrel als Monotherapie, Methotrexat als Monotherapie oder Enbrel in Kombination mit Methotrexat behandelt wurden, waren die Patienten der schwerwiegenden Infektionen innerhalb der Behandlungsgruppen ähnlich. Jedoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Kombination von Enbrel und Methotrexat

mit einem Anstieg der Infektionsrate einhergeht.

In Placebo-kontrollierten Studien zu Psoriasis-Arthritis und Plaque-Psoriasis gab es keine Unterschiede bei den Infektionsraten zwischen der mit Enbrel und der mit Placebo behandelten Patientengruppe. In den Studien zur Psoriasis-Arthritis traten bei den mit Enbrel behandelten Patienten keine schweren Infektionen auf. In den doppelblinden und offenen klinischen Studien zur Plaque-Psoriasis mit einer Dauer von bis zu 15 Monaten traten bei den mit Enbrel behandelten Patienten schwerwiegende Infektionen wie Phlegmone, Gastroenteritis, Pneumonie, Cholezystitis, Osteomyelitis und Abszesse auf.

Über schwerwiegende und tödlich verlaufende Infektionen wurde bei der Anwendung von Enbrel berichtet; bei den berichteten Krankheitsereignissen handelt es sich um Bakterien, Mykobakterien (einschließlich Tuberkulose), Viren und Pilze. Davon traten einige innerhalb weniger Wochen nach Beginn der Enbrel-Behandlung bei Patienten auf, bei denen neben der rheumatoiden Arthritis noch Begleiterkrankungen vorlagen (z. B. Diabetes, Stauungsherzinsuffizienz, aktive oder chronische Infektionen in der Vorgeschichte) (siehe Abschnitt 4.4). Die Daten einer klinischen Studie zur Sepsis, die nicht spezifisch mit Patienten mit rheumatoider Arthritis durchgeführt wurde, weisen darauf hin, dass eine Behandlung mit Enbrel die Mortalität bei Patienten mit bestehender Sepsis erhöhen kann.

Autoantikörper

Zu mehreren Zeitpunkten wurden Serumproben von Patienten auf die Entwicklung von Autoantikörpern untersucht. Bei den Patienten mit rheumatoider Arthritis, die auf antinukleäre Antikörper (ANA) untersucht wurden, war der Prozentsatz von Patienten mit neuen positiven ANA ($\geq 1:40$) bei den mit Enbrel behandelten Patienten (11 %) höher als bei den mit Placebo behandelten Patienten (5 %). Ebenso wurde eine vermehrte Bildung von neuen positiven Antikörpern gegen die doppelsträngige DNA mit Hilfe des Radioimmunoassays (15 % der mit Enbrel behandelten Patienten im Vergleich zu 4 % der mit Placebo behandelten Patienten) und mit dem *Citridia luciliae*-Assay (3 % der Enbrel-Patienten im Vergleich zu 0 % der Placebo-Patienten) festgestellt. Die Entwicklung von Antikardiolipinantikörpern war in der Enbrel-Gruppe ähnlich erhöht wie in der Placebo-Gruppe. Der Einfluss einer Langzeitbehandlung mit Enbrel auf die Entstehung von Autoimmunerkrankungen ist unbekannt.

In seltenen Fällen wurde über Patienten (einschließlich Rheumafaktor-positiver Patienten) berichtet, die andere Autoantikörper in Verbindung mit einem Lupus-ähnlichen Syndrom oder Hautausschlägen entwickelten; dieses war aufgrund klinischer Symptomatik und Biopsie vereinbar mit subakutem kutanem Lupus oder diskoidem Lupus.

Parzytopenie und aplastische Anämie

Seit Markteinführung traten Fälle von Parzytopenie und aplastischer Anämie auf, von denen einige tödlich verliefen (siehe Abschnitt 4.4).

Laboruntersuchungen

Basierend auf den Ergebnissen der klinischen Prüfungen sind über die sorgfältige medizinische Betreuung und Beobachtung der Patienten hinausgehend normalerweise keine speziellen Laboruntersuchungen erforderlich.

Gleichzeitige Behandlung mit Enbrel und Anakinra

In klinischen Studien, in denen Patienten gleichzeitig mit Enbrel und Anakinra behandelt wurden, wurde eine höhere Anzahl von schwerwiegenden Infektionen beobachtet als bei Patienten, die mit Enbrel allein behandelt wurden. 2 % der Patienten (3/130) entwickelten eine Neutropenie (absolute Anzahl der neutrophilen Granulozyten $< 1.000/\text{mm}^3$). Bei einem Patienten mit Neutropenie entwickelte sich eine Phlegmone, die sich nach stationärer Behandlung wieder zurückbildete (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

Nebenwirkungen bei pädiatrischen Patienten mit juveniler chronischer Arthritis

Im Allgemeinen waren die bei pädiatrischen Patienten beobachteten unerwünschten Ereignisse bezüglich Häufigkeit und Art ähnlich denjenigen, die bei erwachsenen Patienten beobachtet wurden. Unterschiede zu den Erwachsenen und andere besondere Gesichtspunkte werden in den folgenden Abschnitten diskutiert.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die in einer Studie mit 69 Patienten mit juveniler chronischer Arthritis im Alter von 4 bis 17 Jahren beobachtet wurden, umfassten Varizellen-Infektionen mit den Zeichen und Symptomen einer aseptischen Meningitis, die ohne Folgeschäden überstanden wurden (siehe auch Abschnitt 4.4), Gastroenteritis, Depression/Personlichkeitsstörungen, Hautgeschwür, Ösophagitis/Gastritis, septischer Schock (hervorgeufen durch Gruppe A-Streptokokken), Typ-1-Diabetes mellitus, Weichteilinfektion und postoperative Wundinfektion.

43 von 69 Kindern (62 %) mit juveniler chronischer Arthritis entwickelten während der Enbrel-Behandlung in den ersten drei Studienmonaten (Phase I, offen) eine Infektion. Die Häufigkeit und Schwere der Infektionen waren bei den 58 Patienten, die 12 Monate an der offenen Folgestudie teilnahmen, ähnlich. Die bei Patienten mit juveniler chronischer Arthritis berichteten Infektionen waren im Allgemeinen leichter Art und stimmten mit den gewöhnlich in der ambulanten pädiatrischen Population vorzufindenden Infektionen überein. Art und Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen bei Patienten mit juveniler chronischer Arthritis waren den in klinischen Studien mit Enbrel bei Erwachsenen mit rheumatoider Arthritis beobachteten unerwünschten Ereignissen ähnlich, die Mehrheit davon verlief leicht. Einige unerwünschte Ereignisse wurden im Vergleich zu den 349 an rheumatoider Arthritis erkrankten erwachsenen Patienten häufiger bei den 69 Patienten mit juveniler chronischer Arthritis, die über 3 Monate mit Enbrel behandelt wurden, festgestellt. Diese umfassten Kopfschmerzen (19 % der Patienten, 1,7 Ereignisse pro Patientenjahr), Übelkeit (9 %, 1,0 Ereignis pro Patientenjahr), Unterleibsschmerzen (19 %, 0,74 Ereignisse pro Pa-

Wyeth

Enbrel® 25 mg

ientenjahr) und Erbrechen (13 %, 0,74 Ereignisse pro Patientenjahr).

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien mit an rheumatoider Arthritis erkrankten Patienten wurde keine Dosis-begrenzende Toxizität beobachtet. Die höchste untersuchte Dosis war die intravenöse Gabe von 32 mg/m² Körperoberfläche (KOF) gefolgt von zweimal wöchentlichen subkutanen Gaben von 16 mg/m² KOF. Ein Patient mit rheumatoider Arthritis verabreichte sich selber versehentlich zweimal wöchentlich 62 mg Enbrel subkutan über einen Zeitraum von 3 Wochen, ohne Auftreten von Nebenwirkungen. Ein Antidot für Enbrel ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Selektiv immunsuppressive Stoffe
ATC-Code: L04AA11.

Tumornekrosefaktor (TNF) ist ein dominantes Zytokin im Entzündungsprozess der rheumatoiden Arthritis. Erhöhte TNF-Spiegel wurden ebenfalls in der Synovialis und den psoriatischen Plaques von Patienten mit Psoriasis-Arthritis sowie im Serum und im synovialen Gewebe von Patienten mit Morbus Bechterew gefunden. Bei der Plaque-Psoriasis führt die Infiltration durch Entzündungszellen – einschließlich T-Zellen – im Vergleich zu nicht betroffenen Hautarealen zu erhöhten TNF-Spiegeln in psoriatischen Läsionen. Etanercept ist ein kompetitiver Inhibitor der Bindung von TNF an seine Zelloberflächen-Rezeptoren und hemmt dadurch die biologische Aktivität von TNF.

TNF und Lymphotoxin sind pro-inflammatorische Zytokine, die an zwei unterschiedliche Zelloberflächen-Rezeptoren binden: die 55-Kilodalton (p55) und 75-Kilodalton (p75) Tumornekrosefaktor-Rezeptoren (TNFRs). Beide TNFRs kommen physiologisch in Membran-gebundener und löslicher Form vor. Es wird angenommen, dass die löslichen TNFRs die biologische Aktivität von TNF regulieren.

TNF und Lymphotoxin kommen überwiegend als Homotrimer vor, deren biologische Aktivität von der Quervernetzung der Zelloberflächen-TNFRs abhängig ist. Dimer, lösliche Rezeptoren, wie Etanercept, haben eine höhere Affinität zu TNF als monomere Rezeptoren und sind deshalb potente kompetitive Inhibitoren der TNF-Bindung an Zellrezeptoren. Des Weiteren führt die Verwendung einer Immunglobulin Fc Region als Verbindungselement bei der Konstruktion dimerer Rezeptoren zu einer verlängerten Serum-Halbwertszeit.

Wirkmechanismus

Ein Großteil der Gelenkpathologie bei rheumatoider Arthritis und Morbus Bechterew sowie der Hauptpathologie bei Plaque-Psoriasis wird durch pro-inflammatorische Moleküle hervorgerufen, die Bestandteil eines durch TNF kontrollierten Netzwerkes sind. Man geht davon aus, dass der Wirkmechanismus von Etanercept auf der kompetitiven Hemmung der Bindung von TNF an seine

Zelloberflächen-TNFRs beruht, was zu einer Reduktion der biologischen Aktivität von TNF und somit zu einer Verhinderung der durch TNF hervorgerufenen Zellreaktionen führt. Etanercept kann auch biologische Reaktionen verändern, die durch zusätzliche Moleküle der Entzündungskaskade (z. B. Zytokine, Adhäsionsmoleküle oder Proteinase) kontrolliert und durch TNF hervorgerufen oder gesteuert werden.

Klinische Studien

In diesem Abschnitt werden die Daten aus vier randomisierten, kontrollierten Studien zur rheumatoiden Arthritis, einer Studie zur polyartikulären juvenilen chronischen Arthritis, einer Studie zur Psoriasis-Arthritis, einer Studie zum Morbus Bechterew und drei Studien zur Plaque-Psoriasis dargestellt.

Rheumatoide Arthritis

Die Wirksamkeit von Enbrel wurde in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie untersucht.

In diese Studie wurden 234 erwachsene Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis, bei denen die Therapie mit mindestens einem, aber höchstens vier Basistherapeutika (Disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs)) versagt hatte, eingeschlossen. Dosen von 10 bzw. 25 mg Etanercept oder Placebo wurden über eine Dauer von 6 aufeinander folgenden Monaten zweimal wöchentlich subkutan verabreicht. Die Ergebnisse dieser kontrollierten Studie wurden unter Verwendung der Ansprechkriterien des American College of Rheumatology (ACR) als prozentuale Verbesserung der rheumatoiden Arthritis ausgedrückt. Nach 3 und 6 Monaten waren die ACR 20- und ACR 50-Ansprechraten bei den mit Enbrel behandelten Patienten höher als bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden (ACR 20: Enbrel 62 % und 59 %, Placebo 23 % und 11 %, jeweils nach 3 und 6 Monaten; ACR 50: Enbrel 41 % und 40 %, Placebo 8 % und 5 % jeweils nach 3 und 6 Monaten; $p \leq 0,01$ Enbrel gegenüber Placebo zu jedem Zeitpunkt sowohl für ACR 20 als auch für ACR 50 Ansprechraten).

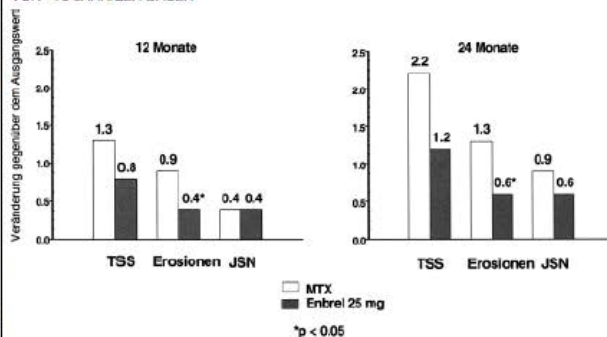
Etwa 15 % der mit Enbrel behandelten Patienten erzielten eine Ansprechraten von ACR 70 in Monat 3 bzw. Monat 6, verglichen mit weniger als 5 % der Patienten in der Placebo-Gruppe. Die mit Enbrel behandelten Patienten sprachen gewöhnlich innerhalb von 1 bis 2 Wochen nach Beginn der Therapie an; nach 3 Monaten kam es in fast allen Fällen zu einer klinischen Besserung. Eine Abhängigkeit der Besserung von der verabreichten Dosis wurde beobachtet; Ergebnisse mit 10 mg lagen zwischen den mit Placebo und 25 mg erhaltenen Ergebnissen. Enbrel war bzgl. aller ACR-Kriterien sowie anderer nicht in den ACR-Kriterien enthaltener Parameter zur Bestimmung der Krankheitsaktivität der rheumatoiden Arthritis, wie z. B. Morgensteifigkeit, signifikant besser als Placebo. Ein Fragebogen zur Bewertung des Gesundheitszustands (Health Assessment Questionnaire, HAQ), in dem u. a. auch physische Einschränkungen, Vitalität, geistige Gesundheit, der allgemeine Gesundheitszustand sowie Einzelaspekte der mit Arthritis assoziierten Beeinträchtigungen des Gesundheitszustandes abgefragt werden, wurde während der Studie alle 3 Monate ausgefüllt. In allen Punkten des Fragebogens wurde bei Patienten, die mit Enbrel behandelt wurden, im Vergleich zur Kontrollgruppe nach 3 und 6 Monaten eine Verbesserung festgestellt.

Nach Absetzen von Enbrel traten die Symptome einer Arthritis im Allgemeinen innerhalb eines Monats wieder auf. Die Ergebnisse aus offenen Studien zeigten, dass bei Wiederaufnahme der Enbrel-Behandlung nach einer Unterbrechung von bis zu 24 Monaten die gleichen Ansprechraten erzielt wurden wie bei Patienten, die ohne Unterbrechung mit Enbrel behandelt wurden. Bei den in offener Folgeherapie ohne Unterbrechung mit Enbrel behandelten Patienten wurde bis zu 48 Monate andauerndes Ansprechen beobachtet; Erfahrungen über einen längeren Zeitraum sind nicht vorhanden.

Die Wirksamkeit von Enbrel wurde in einer randomisierten, Wirkstoff-kontrollierten Studie mit verbindlicher röntgenologischer Aus-

Röntgenologische Entwicklung

VERGLEICH VON ENBREL VS. METHOTREXAT BEI PATIENTEN MIT RHEUMATOIDER ARTHRITIS VON < 3-JÄHRIGER DAUER



März 2005

2423.X/26 – Enbrel 25 mg – n

5

Enbrel® 25 mg

Wyeth

ERGEBNISSE DER KLINISCHEN WIRKSAMKEIT: VERGLEICH VON ENBREL VS. METHOTREXAT VS. ENBREL IN KOMBINATION MIT METHOTREXAT BEI PATIENTEN MIT RHEUMATOIDER ARTHRITIS VON 6-MONATIGER BIS 20-JÄHRIGER DAUER

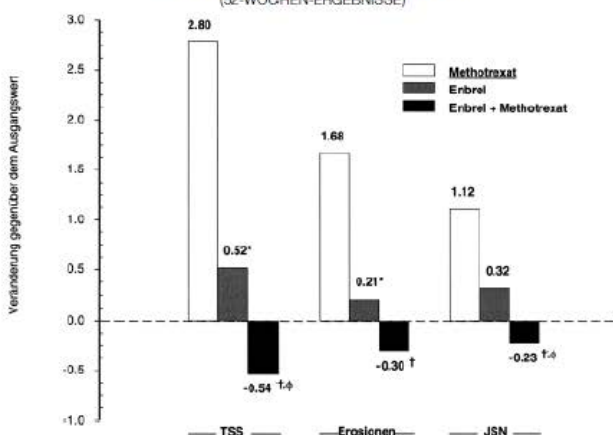
Endpunkt	Methotrexat (n=228)	Enbrel (n=223)	Enbrel + Methotrexat (n=231)
ACR-Ansprechen in			
Woche 52			
ACR 20	75,0%	75,8%	84,8%+ ^Φ
ACR 50	42,5%	48,4%	69,3%+ ^Φ
ACR 70	18,9%	24,2%	42,9%+ ^Φ
DAS			
Ausgangswert ^a	5,5	5,7	5,5
Woche 52 ^a	3,0	3,0	2,3+ ^Φ
Remission ^b	14%	18%	37%+ ^Φ
HAQ			
Ausgangswert	1,7	1,7	1,8
Woche 52	1,1	1,0	0,8+ ^Φ

a: Werte für DAS sind Mittelwerte.

b: Remission wird definiert als DAS < 1,6

Paarweiser Vergleich der p-Werte: + = p < 0,05 für den Vergleich von Enbrel + Methotrexat vs. Methotrexat und Φ = p < 0,05 für den Vergleich von Enbrel + Methotrexat vs. Enbrel

RÖNTGENOLOGISCHE PROGRESSION: VERGLEICH VON ENBREL VS. METHOTREXAT VS. ENBREL IN KOMBINATION MIT METHOTREXAT BEI PATIENTEN MIT RHEUMATOIDER ARTHRITIS VON 6-MONATIGER BIS 20-JÄHRIGER DAUER (52-WOCHEN-ERGEBNISSE)



Paarweiser Vergleich der p-Werte: * = p < 0,05 für den Vergleich von Enbrel vs. Methotrexat, + = p < 0,05 für den Vergleich von Enbrel + Methotrexat vs. Methotrexat und Φ = p < 0,05 für den Vergleich von Enbrel + Methotrexat vs. Enbrel

wertung als primärem Endpunkt mit Methotrexat verglichen. In diese Studie eingeschlossen waren 632 erwachsene Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis (< 3-jährige Dauer), die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden waren. Dosierungen von 10 mg oder 25 mg Etanercept wurden über eine Dauer von bis zu 24 Monaten zweimal wöchentlich subkutan verabreicht. Die Methotrexat-Dosen wurden von 7,5 mg/Woche bis maximal 20 mg/Woche innerhalb der ersten 8 Studienwochen erhöht und danach für eine Dauer von bis zu 24 Monaten beibehalten. Die mit 25 mg Etanercept erzielte klinische Besserung sowie das Ansprechen

auf die Therapie innerhalb von 2 Wochen entsprachen den Beobachtungen in den vorherigen Studien und hielt über die Dauer von bis zu 24 Monaten an. Bei Studienbeginn war die Bewegungsfreiheit der Patienten mittelmäßig eingeschränkt, im Fragebogen zur Bewertung des Gesundheitsstatus wurden 1,4–1,5 HAQ Score erzielt. Die Behandlung mit 25 mg Etanercept führte nach 12 Monaten zu einer erheblichen Verbesserung. Dabei erzielten 44 % der Patienten im Fragebogen zur Bewertung des Gesundheitsstatus einen Wert im Normbereich (weniger als 0,5 HAQ Score). Dieser Erfolg wurde auch im zweiten Studienjahr beibehalten.

In dieser Studie wurde die Schädigung der Gelenkstruktur röntgenologisch beurteilt und als Änderung des TSS (Total Sharp Score) und seiner Komponenten „Ausmaß der Erosionen“ und „Ausmaß der Verkleinerung des Gelenkspaltes (Joint space narrowing score, JSN)“ ausgedrückt. Röntgenbilder von Händen/Handgelenken und Füßen wurden zu Studienbeginn und nach einer Behandlungsdauer von 6, 12 und 24 Monaten ausgewertet. Dabei hatte die Gabe von 10 mg Etanercept durchgehend weniger Wirkung auf die Gelenkschäden als 25 mg Etanercept. 25 mg Etanercept waren bezüglich des Ausmaßes der Erosionen Methotrexat signifikant überlegen, sowohl 12 Monate als auch 24 Monate nach Studienbeginn. Die Unterschiede bezüglich TSS und JSN waren zwischen Methotrexat und 25 mg Etanercept nicht statistisch signifikant. Die Ergebnisse der Röntgenuntersuchungen sind in einer Grafik auf Seite 5 dargestellt.

In einer weiteren Wirkstoff-kontrollierten, doppelblinden, randomisierten Studie wurden die klinische Wirksamkeit, die Unbedenklichkeit und die röntgenologische Progression bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die mit Enbrel als Monotherapie (25 mg zweimal wöchentlich), Methotrexat als Monotherapie (7,5 bis 20 mg wöchentlich, Dosis im Median 20 mg) behandelt wurden, und die gleichzeitig gesteuerte Kombinationstherapie von Enbrel und Methotrexat verglichen. In die Studie waren 682 erwachsene Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis (6-monatige bis 20-jährige Dauer; Median 5 Jahre) eingeschlossen, die ein weniger als zufrieden stellendes Ansprechen auf mindestens 1 Basistherapeutikum (DMARD), außer Methotrexat, aufwiesen.

Patienten unter Kombinationstherapie mit Enbrel und Methotrexat zeigten bedeutend bessere ACR 20-, ACR 50-, ACR 70-Ansprechraten und eine Verbesserung des Disease Activity Score (DAS) und des HAQ-Score nach 24 und 52 Wochen als Patienten einer der einzelnen Therapiegruppen (Ergebnisse siehe nebenstehende Tabelle).

In Woche 52 war die röntgenologische Progression in der Enbrel-Gruppe signifikant geringer als in der Methotrexat-Gruppe, während die Kombinationstherapie bei der Verlangsamung der röntgenologischen Progression signifikant besser war als beide Monotherapien (siehe Grafik links).

In Woche 24 (jeweils 74 %, 68 % und 56 %; p < 0,05) und Woche 52 (jeweils 80 %, 68 % und 57 %; p < 0,05) war der Prozentsatz von Patienten ohne Progression (TSS Änderung ≤ 0,5) in den mit Enbrel und Enbrel in Kombination mit Methotrexat behandelten Patientengruppen im Vergleich zu Methotrexat größer.

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von 50 mg Enbrel (zwei subkutane Injektionen zu je 25 mg) wurden in einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie bei 420 Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis bewertet. In dieser Studie erhielten 53 Patienten Placebo, 214 Patienten einmal wöchentlich 50 mg Enbrel sowie 153 Patienten zweimal wöchentlich 25 mg Enbrel. Die Sicherheits- und Wirksamkeitsprofile der beiden Behandlungsregime für Enbrel waren in der achten Woche bezüglich des Effektes auf

Wyeth**Enbrel® 25 mg**

Zeichen und Symptome der rheumatoiden Arthritis vergleichbar. Die Daten der sechszehnten Woche zeigten keine Vergleichbarkeit (Nicht-Unterlegenheit) der beiden Behandlungsregime.

Polyartikuläre juvenile chronische Arthritis

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Enbrel wurde in einer zweiphasigen Studie mit 69 an polyartikulärer juveniler chronischer Arthritis erkrankten Kindern mit sehr unterschiedlichem Krankheitsbeginn der juvenilen chronischen Arthritis beurteilt. In die Studie wurden Patienten in einem Alter zwischen 4 und 17 Jahren mit einem mäßigen bis schweren Verlauf ihrer aktiven polyartikulären juvenilen chronischen Arthritis und die refraktär oder intolerant gegenüber einer Methotrexat-Behandlung waren, eingeschlossen. Die Patienten erhielten weiterhin eine konstante Dosis eines einzigen nicht-steroidalen Antirheumatikums und/oder Prednison ($<0,2$ mg/kg/Tag oder eine Maximaldosis von 10 mg). In Teil 1 der Studie erhielten alle Patienten zweimal wöchentlich eine subkutane Gabe von 0,4 mg Etanercept/kg KG (Maximaldosis 25 mg Etanercept). In Teil 2 wurden die Patienten mit einer klinischen Besserung am Tag 90 randomisiert in die für weitere 4 Monate mit Enbrel behandelte Gruppe oder in die Placebo-Gruppe aufgeteilt und auf ein Wiederauftreten der Erkrankung beobachtet. Die Ergebnisse wurden unter Verwendung der „Definition der Verbesserung“ der juvenilen chronischen Arthritis (Definition of Improvement, DOI) beurteilt. Die DOI wird definiert als $\geq 30\%$ ige Verbesserung bei mindestens drei der sechs und gleichzeitig $\geq 30\%$ Verschlechterung bei nicht mehr als einem der sechs Hauptparameter der juvenilen chronischen Arthritis. Die Hauptparameter umfassen die Anzahl der aktiven Gelenke, die Einschränkung der Bewegungsfreiheit, eine allgemeine Bewertung durch den Arzt und Patienten/Eltern, die Beurteilung der Funktionalität und die Blutkörperchengeschwindigkeit. Ein Wiederauftreten der Entzündung wurde definiert als eine $\geq 30\%$ ige Verschlechterung bei drei der sechs Hauptparameter der juvenilen chronischen Arthritis und eine $\geq 30\%$ ige Verbesserung bei nicht mehr als einem der Hauptparameter sowie mindestens zwei aktive Gelenke.

Im Teil 1 der Studie zeigten 51 von 69 Patienten (74 %) eine klinische Besserung und wurden in Teil 2 der Studie aufgenommen. Im Teil 2 trat bei 6 von 25 Patienten (24 %), die weiterhin mit Enbrel behandelt wurden, ein Auflockern der Erkrankung auf, verglichen mit 20 von 26 der Placebo-Patienten (77 %) ($p=0,007$). Vom Beginn des 2. Teils an betrug die mediane Zeit bis zum Auflockern der Erkrankung ≥ 116 Tage für die mit Enbrel behandelten Patienten und 28 Tage für die Placebo-Patienten. Von den Patienten, bei denen ein klinisches Ansprechen am Tag 90 auftrat und die in Teil 2 der Studie eintraten, kam es bei einigen weiter mit Enbrel behandelten Patienten zu einer kontinuierlichen Verbesserung vom Monat 3 bis zum Monat 7, während bei den Placebo-Patienten keine Verbesserung auftrat.

Es wurden keine Studien mit an polyartikulärer juveniler chronischer Arthritis erkrankten

Patienten durchgeführt, um den Einfluss einer kontinuierlichen Enbrel-Behandlung bei Patienten, die nicht innerhalb von 3 Monaten nach Therapiebeginn auf Enbrel ansprachen, oder die Kombination von Enbrel mit Methotrexat zu beurteilen.

Erwachsene mit Psoriasis-Arthritis

Die Wirksamkeit von Enbrel wurde in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie bei 205 Patienten mit Psoriasis-Arthritis untersucht. Die Patienten waren im Alter von 18 bis 70 Jahren und hatten eine aktive Psoriasis-Arthritis (≥ 3 geschwollene Gelenke, ≥ 3 druckempfindliche Gelenke) in mindestens einer der folgenden Verlaufsformen: (1) Befall der distalen Interphalangealgelenke (DIP); (2) polyartikuläre Arthritis (Fehlen von Rheumaknoten und Vorliegen einer Psoriasis); (3) Arthritis mutilans; (4) asymmetrische Psoriasis-Arthritis; oder (5) Spondylitis-ähnliche Ankylose. Die Patienten hatten auch Psoriasis (Plaque-Typ), bei der die charakteristische Ziliärläsion einen Durchmesser von ≥ 2 cm aufwies. Die Patienten waren zuvor mit nicht-steroidalen Antirheumatika (86 %), Basistherapeutika (80 %) und Kontrastosteroiden (24 %) behandelt worden. Die Patienten, die gleichzeitig mit Methotrexat behandelt wurden (konstante Dosis für ≥ 2 Monate), konnten die Methotrexat-Therapie mit der eingestellten Dosis von ≤ 25 mg Methotrexat/Woche fortsetzen. Etanercept in einer Dosierung von 25 mg (basierend auf Dosis-Findungsstudien bei Patienten mit rheumatoider Arthritis) oder Placebo wurden über eine Dauer von 6 Monaten zweimal wöchentlich subkutan verabreicht.

Die Ergebnisse wurden als Prozentsätze der Patienten, die eine Ansprechrate von ACR 20, 50 oder 70 erreichten, und als Prozentsätze der Patienten mit einer Besserung der Psoriasis-Arthritis-Ansprechkriterien (Psoriasis Arthritis Response Criteria, PsARC) ausgedrückt. Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.

ANSPRECHRATEN BEI PATIENTEN MIT PSORIASIS-ARTHRITIS IN PLACEBO-KONTROLLIERTEN STUDIEN

	Prozentsatz der Patienten	
	Placebo	Enbrel ^a
Ansprechen der Psoriasis-Arthritis	n=104	n=101
ACR 20		
Monat 3	15	59 ^b
Monat 6	13	50 ^b
ACR 50		
Monat 3	4	38 ^b
Monat 6	4	37 ^b
ACR 70		
Monat 3	0	11 ^b
Monat 6	1	9 ^c
PsARC		
Monat 3	31	72 ^b
Monat 6	23	70 ^b

a: 25 mg Etanercept subkutan zweimal wöchentlich

b: $p < 0,001$, Enbrel vs. Placebo

c: $p < 0,01$, Enbrel vs. Placebo

Bei den Patienten mit Psoriasis-Arthritis, die mit Enbrel behandelt wurden, war das klinische Ansprechen bereits beim ersten Besuch (nach 4 Wochen) feststellbar und hielt über die gesamte Therapiedauer von 6 Monaten an. Enbrel war signifikant besser als Placebo bei allen Parametern der Krankheitsaktivität ($p < 0,001$). Die Ansprechraten mit und ohne Methotrexat als Begleitmedikation waren miteinander vergleichbar. Die Lebensqualität der Patienten mit Psoriasis-Arthritis wurde zu jedem Zeitpunkt mit Hilfe der im HAQ aufgeführten Fragen zu physischen Einschränkungen ermittelt. Im Vergleich zu Placebo zeigte sich bei den mit Enbrel behandelten Patienten zu allen Zeitpunkten eine signifikante Besserung der Parameter physischer Einschränkungen ($p < 0,001$). Aufgrund der geringen untersuchten Patientenzahl gibt es nur unzureichende Belege der Wirksamkeit von Enbrel bei Patienten mit einer der ankylosierenden Spondylitis-ähnlichen Verlaufsform der Psoriasis-Arthritis.

Erwachsene mit Morbus Bechterew

Die Wirksamkeit von Enbrel wurde in drei randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien bei 401 Patienten mit Morbus Bechterew untersucht, von denen 203 mit Enbrel behandelt wurden. Die umfangreichste Studie schloss Patienten ($n=277$) im Alter von 18 bis 70 Jahren mit aktivem Morbus Bechterew ein. Der aktive Morbus Bechterew war definiert durch jeweils ≥ 30 Punkte auf den visuellen Analogskalen (VAS) für die jeweils durchschnittliche Dauer und Intensität der Morgensteifigkeit sowie mit einem VAS-Wert ≥ 30 bei mindestens 2 der folgenden 3 Parameter: globale Einschätzung durch den Patienten, durchschnittliche VAS-Werte für nächtliche und allgemeine Rückenschmerzen, Durchschnittswert aus den 10 Fragen des Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI). Patienten, die auf antirheumatische Basistherapeutika, nicht-steroidale Antirheumatika oder Kontraststeroidoide eingestellt waren, konnten diese Behandlung in unveränderter Dosierung fortführen. Patienten mit vollständiger Wirbelsäulenankylose wurden nicht in die Studie aufgenommen. Enbrel in einer Dosierung von 25 mg (basierend auf Dosisfindungsstudien bei Patienten mit rheumatoider Arthritis) oder Placebo wurde 138 Patienten für die Dauer von 6 Monaten zweimal wöchentlich subkutan verabreicht.

Die primäre Messung der Wirksamkeit bestand in einer 20%igen Verbesserung von mindestens drei der vier „Assessment in Ankylosing Spondylitis-Ansprechkriterien“ (ASAS 20) (globale Einschätzung durch den Patienten, Rückenschmerzen, „Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index“ (BASFI) und Entzündung) sowie dem Fehlen einer Verschlimmerung im übrigen Bereich. Für die ASAS 50- und ASAS 70-Ansprechkriterien wurden dieselben Kriterien mit einer mindestens 50%igen beziehungsweise 70%igen Verbesserung gewählt. Schon 2 Wochen nach Therapiebeginn führte die Behandlung mit Enbrel im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Verbesserung der ASAS 20-, ASAS 50- und ASAS 70-Kriterien.

Enbrel® 25 mg

Wyeth

ANSPRECHRATEN BEI PATIENTEN MIT PSORIASIS IN STUDIE 2 UND 3

	Studie 2						Studie 3		
	Enbrel						Enbrel		
	Placebo n=166	25 mg zweimal wöchentlich n=162	50 mg zweimal wöchentlich n=162	Placebo n=164	25 mg zweimal wöchentlich n=164	50 mg zweimal wöchentlich n=164	Placebo n=193	25 mg zweimal wöchentlich n=196	50 mg zweimal wöchentlich n=196
Ansprechen	Woche 12	Woche 12	Woche 24*	Woche 12	Woche 24*	Woche 24*	Woche 12	Woche 12	Woche 12
PASI 50 [%]	14	58*	70	74*	77	77	9	64*	77*
PASI 75 [%]	4	34*	44	49*	59	59	3	34*	49*
DSGAP, befallsfrei bzw. nahezu befallsfrei [%]	5	34*	39	49*	55	55	4	39*	57*

* p ≤ 0,0001 im Vergleich zu Placebo

* In Studie 2 wurden in Woche 24 keine statistischen Vergleiche zu Placebo durchgeführt, weil die ursprüngliche Placebo-Gruppe von Woche 13 bis Woche 24 Enbrel in einer Dosierung von 25 mg zweimal wöchentlich erhalten hatte.

* Dermatologist Static Global Assessment: Befallsfrei bzw. nahezu befallsfrei, definiert als 0 oder 1 auf einer Skala von 0 bis 5.

ANSPRECHRATEN BEI PATIENTEN MIT MORBUS BECHTEREW IN EINER PLACEBO-KONTROLLIERTEN STUDIE

Ansprechrate des Morbus Bechterew	Prozentsatz der Patienten	
	Placebo n=139	Enbrel n=138
ASAS 20		
2 Wochen	22	46*
3 Monate	27	60*
6 Monate	23	58*
ASAS 50		
2 Wochen	7	24*
3 Monate	13	45*
6 Monate	10	42*
ASAS 70		
2 Wochen	2	12*
3 Monate	7	29*
6 Monate	5	28*

a: p < 0,001, Enbrel vs. Placebo

b: p < 0,002, Enbrel vs. Placebo

Bei den mit Enbrel behandelten Patienten mit Morbus Bechterew traten die klinischen Ansprechraten zum Zeitpunkt des ersten Besuchs (nach 2 Wochen) auf und blieben während der 6-monatigen Therapie gleich. Die Ansprechraten waren bei den Patienten vergleichbar, unabhängig davon, ob sie zum Zeitpunkt der Baseline-Visite eine Begleitbehandlung erhielten.

In zwei weniger umfangreichen, klinischen Morbus Bechterew Studien wurden ähnliche Ergebnisse erzielt.

Erwachsene mit Plaque-Psoriasis

Enbrel wird zur Anwendung bei den in Abschnitt 4.1 beschriebenen Patientengruppen empfohlen. Psoriasis-Erkrankte in der Bevölkerung, die „nicht angesprochen haben“, sind definiert durch ein unzureichendes Ansprechen (PASI < 50 oder PGA, Patient Global Assessment, weniger als gut) oder eine Verschlechterung der Erkrankung während der Behandlung. Dabei müssen die Patienten für eine ausreichend lange

Dauer adäquat dosiert sein, um ein Ansprechen auf mindestens jede der drei maßgeblichen verfügbaren systemischen Therapien beurteilen zu können.

Die Wirksamkeit von Enbrel im Vergleich zu anderen systemischen Therapien bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis (Ansprechen auf andere systemische Therapien) wurde im Rahmen von Studien, die Enbrel konkret mit anderen systemischen Therapien vergleicht, nicht untersucht. Stattdessen wurde die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Enbrel in drei randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien untersucht. Der primäre Endpunkt für die Wirksamkeit in allen drei Studien war der Anteil an Patienten in jedem Behandlungsarm, der nach 12 Wochen PASI 75 (d. h. eine Verbesserung von mindestens 75 % bezogen auf den PASI-Ausgangswert) erreicht hatte.

Bei der Studie 1 handelte es sich um eine Phase-2-Studie an Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren mit einer aktiven, aber klinisch stabilen Plaque-Psoriasis, von der ≥ 10 % der Körperoberfläche betroffen war. Einhundertundzwei (112) Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder zweimal in der Woche eine Enbrel-Dosis von 25 mg (n=57) oder zweimal in der Woche Placebo (n=55) für einen Zeitraum von 24 Wochen.

In Studie 2 wurden 662 Patienten mit chronischer Plaque-Psoriasis beurteilt; die Einschlusskriterien waren mit denen der Studie 1 identisch. Zusätzlich musste ein Psoriasis Area and Severity Index (PASI) von mindestens 10 während der Screeningphase vorliegen. Enbrel wurde in Dosierungen von einmal bzw. zweimal 25 mg in der Woche oder zweimal 50 mg in der Woche für einen Zeitraum von 6 aufeinander folgenden Monaten verabreicht. Während der ersten 12 Wochen der Doppelblind-Phase erhielten die Patienten Placebo oder eine der oben genannten drei Enbrel-Dosierungen. Nach zwölf Behandlungswochen begannen die Patienten der Placebo-Gruppe eine Be-

handlung mit verblindetem Enbrel (zweimal 25 mg in der Woche); Patienten der Wirkstoffgruppen setzten die Behandlung bis Woche 24 mit der bei der Randomisierung festgelegten Dosierung fort.

In Studie 3 wurden 583 Patienten beurteilt; die Einschlusskriterien waren mit denen der Studie 2 identisch. Die Patienten dieser Studie erhielten für einen Zeitraum von 12 Wochen eine wöchentliche Dosis von zweimal 25 mg oder 50 mg Enbrel bzw. Placebo. Danach erhielten alle Patienten offen zweimal wöchentlich 25 mg Enbrel für weitere 24 Wochen.

In Studie 1 wies die Gruppe der Patienten, die mit Enbrel behandelt worden war, in Woche 12 eine signifikant höhere PASI 75-Ansprechrate (30 %) auf als die mit Placebo behandelte Gruppe (2 %) (p < 0,0001). Nach 24 Wochen hatten 56 % der Patienten in der mit Enbrel behandelten Gruppe den PASI 75 erreicht, im Vergleich zu 5 % der mit Placebo behandelten Patienten. Die wichtigsten Ergebnisse der Studien 2 und 3 sind in der oben stehenden Tabelle aufgeführt.

Bei den Patienten mit Plaque-Psoriasis, die Enbrel erhielten, zeigten sich im Vergleich zu Placebo bereits zum Zeitpunkt des ersten Besuchs (nach 2 Wochen) signifikante Ansprechraten, die während der 24-wöchigen Behandlung aufrechterhalten wurden.

Bei Studie 2 gab es zudem einen Absetz-Zeitraum, innerhalb dessen die Behandlung bei Patienten mit einer PASI-Besserung von mindestens 50 % in Woche 24 beendet wurde. In der behandlungsfreien Zeit wurde bei den Patienten das Auftreten von Rebounds (PASI ≥ 150 % des Ausgangswertes) und die Zeit bis zum Rezidiv (definiert als Verschlechterung um mindestens die Hälfte des Wertes, der zwischen Baseline und Woche 24 erreicht worden war) beobachtet. Während des Absetz-Zeitraumes kehrten die Symptome der Psoriasis allmählich zurück; bis zum Rezidiv der Erkrankung vergingen median 3 Monate. Es wurden weder ein Rebound-Effekt noch Psoriasis-bedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse beobachtet. Der Nutzen einer erneuten Enbrel-Behandlung bei Patienten, die ursprünglich auf die Behandlung angesprochen hatten, konnte belegt werden.

In Studie 3 blieb bei der Mehrzahl der Patienten (77 %), die ursprünglich in die Gruppe mit zweimal wöchentlich 50 mg randomisiert worden waren und deren Enbrel-Dosis in Woche 12 auf zweimal wöchentlich 25 mg verringert wurde, die PASI 75-Ansprechrate bis Woche 36 gleich. Bei den Patienten, die während der gesamten Studie zweimal wöchentlich 25 mg erhielten, verbesserte sich die PASI 75-Ansprechrate stetig zwischen Woche 12 und 36.

Enbrel-Antikörper

In einer Placebo-kontrollierten Studie wurden bei 4 von 96 an rheumatoider Arthritis erkrankten Patienten, die über einen Zeitraum von bis zu 3 Monaten zweimal wöchentlich 25 mg Etanercept erhielten, nicht-neutralisierende Enbrel-Antikörper nachgewiesen. In der Wirkstoff-kontrollierten Studie hatten 11 (2,8 %) der 400 mit Etanercept

behandelten Patienten zumindest einen positiven Befund, aber bei keinem dieser Patienten wurden neutralisierende Antikörper nachgewiesen. Die für Patienten mit juveniler chronischer Arthritis erzielten Resultate waren denen bei erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis, die mit Enbrel behandelt wurden, ähnlich. Keiner von den 98 daraufhin untersuchten Patienten mit Psoriasis-Arthritis entwickelte nach 24 Wochen Enbrel-Antikörper. Bei 3 von 175 an Morbus Bechterew erkrankten Patienten, die mit Enbrel behandelt wurden, wurden nicht-neutralisierende Antikörper gegen Enbrel nachgewiesen. In doppelblinden Studien zur Plaque-Psoriasis mit einer Dauer von bis zu 6 Monaten entwickelten etwa 1 % der 1084 Patienten Antikörper gegen Enbrel, von denen keine neutralisierend waren.

Obwohl diese Erfahrungen die Möglichkeit nicht ausschließen, dass ein klinisch relevanter Effekt auftreten kann, wurde kein Zusammenhang zwischen der Antikörperbildung und dem klinischen Ansprechen oder den Nebenwirkungen festgestellt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Enbrel-Serumspiegel wurden mit der ELISA-Methode bestimmt, durch die ELISA-reaktive Abbauprodukte sowie verwandte Substanzen detektiert werden können.

Enbrel wird langsam von der Injektionsstelle der subkutanen Injektion resorbiert, wobei eine maximale Konzentration nach ca. 48 Stunden nach Gabe einer Einzeldosis erreicht wird. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt bei 76 %. Es ist zu erwarten, dass bei zweimal wöchentlicher Gabe die Steady-State-Konzentrationen ungefähr doppelt so hoch sind wie die Konzentrationen nach Gabe einer Einzeldosis. Nach subkutaner Einzeldosis von 25 mg Enbrel wurden in gesunden Probanden durchschnittliche maximale Serumkonzentrationen von $1,65 \pm 0,66 \mu\text{g/ml}$ festgestellt; die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve betrug $235 \pm 96,6 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$. Die Dosisproportionalität wurde nicht gezielt bestimmt; jedoch wurde innerhalb des Dosierungsbereiches keine Sättigung der Clearance festgestellt.

Die Konzentrations-Zeit-Kurve von Enbrel verläuft biexponentiell. Für Enbrel beträgt das zentrale Verteilungsvolumen 7,6 l, wogegen das Verteilungsvolumen unter Steady-State-Bedingungen bei 10,4 l liegt. Enbrel wird langsam aus dem Körper ausgeschieden. Die Halbwertszeit ist lang und liegt bei etwa 70 Stunden. Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis beträgt die Clearance ungefähr 0,066 l/h und liegt damit ein wenig unterhalb des bei gesunden Probanden bestimmten Wertes von 0,11 l/h. Ferner sind die pharmakokinetischen Eigenschaften von Enbrel bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, Morbus Bechterew und Plaque-Psoriasis ähnlich.

Im Steady State betragen die Mittelwerte des Serumkonzentrationsprofils bei Patienten mit rheumatoider Arthritis: C_{max} : 2,4 mg/l vs. 2,6 mg/l, C_{min} : 1,2 mg/l vs. 1,4 mg/l; die partielle AUC betrug 297 mg·h/l vs. 316 mg·h/l (Angaben für einmal wöchentlich 50 mg Enbrel (n=21) versus zweimal wöchentlich 25 mg Enbrel (n=16)).

Obwohl nach Verabreichung von radioaktiv markiertem Enbrel an Patienten und Probanden eine Elimination der Radioaktivität im Urin beobachtet wurde, wurden bei Patienten mit akutem Nieren- oder Leberversagen keine erhöhten Enbrel-Konzentrationen festgestellt. Bei bestehender Nieren- oder Leberinsuffizienz sollte eine Dosisanpassung nicht erforderlich sein. Ein Unterschied in der Pharmakokinetik bei Männern und Frauen wurde nicht beobachtet.

Methotrexat hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Enbrel. Die Beeinflussung der Pharmakokinetik von Methotrexat im Menschen durch Enbrel wurde nicht untersucht.

Ältere Patienten

In einer Populations-Pharmakokinetik-Studie wurde der Einfluss des fortgeschrittenen Alters auf die Enbrel-Serumkonzentrationen untersucht. Die geschätzte Clearance und das geschätzte Verteilungsvolumen waren für Patienten zwischen 65 und 87 Jahren ähnlich wie die Schätzungen für Patienten unter 65.

Patienten mit polyartikulärer juveniler chronischer Arthritis

In einer Studie zur Behandlung der polyartikulären juvenilen chronischen Arthritis wurden 69 Patienten (zwischen 4 und 17 Jahre alt) 0,4 mg Enbrel/kg KG über einen Zeitraum von 3 Monaten zweimal wöchentlich verabreicht. Die Serumkonzentrationsprofile ähnelten denen, die bei erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis beobachtet wurden. Die jüngsten Kinder (4 Jahre alt) hatten eine verringerte Clearance (erhöhte Clearance, wenn auf das Körpergewicht normalisiert wurde) im Vergleich zu älteren Kindern (12 Jahre alt) und Erwachsenen. Die Simulation der Dosierung legt nahe, dass, während ältere Kinder (10–17 Jahre alt) Serumspiegel aufweisen, die denen der Erwachsenen ähneln, die Serumspiegel bei jüngeren Kindern deutlich erniedrigt sind.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur Toxikologie von Enbrel wurde keine Dosis-begrenzende oder Zielorgan-Toxizität festgestellt. Aufgrund der Ergebnisse einer Vielzahl von *in vitro* und *in vivo* Studien wird Enbrel für nicht-mutagen befunden. Bedingt durch die Entwicklung von neutralisierenden Antikörpern in Nagetieren wurden mit Enbrel keine Kanzerogenitätsstudien sowie Standarduntersuchungen zur Fertilität und postnatalen Toxizität durchgeführt.

Die subkutane Gabe von Einzeldosen von 2000 mg Enbrel/kg KG oder die intravenöse Einzelgabe von 1000 mg Enbrel/kg KG lief in Mäusen oder Ratten keine Letalität oder sichtbaren Anzeichen von Toxizität hervor. Nach zweimal wöchentlicher subkutaner Gabe von Dosierungen (15 mg/kg KG), die, bezogen auf AUC, zu Serumspiegeln führten, die mehr als 27fach höher waren als bei Patienten mit rheumatoider Arthritis nach Gabe der empfohlenen Dosis von 25 mg über 4 oder 26 aufeinander folgende Wochen wurde keine Dosis-begrenzende oder Zielorgan-Toxizität durch Enbrel in Cynomolgus-Affen hervorgerufen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Sonstige Bestandteile

Pulver:
Mannitol, Sucrose und Trometamol.

Lösungsmittel:
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Verträglichkeitsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Die sofortige Verwendung nach Zubereitung der gebrauchsfertigen Lösung wird empfohlen. Bei 2°C–8°C wurde für die gebrauchsfertige Lösung eine chemische und physikalische Haltbarkeit für 48 Stunden nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Sollte dies nicht der Fall sein, ist der Anwender für die Lagerungszeiten der gebrauchsfertigen Lösung verantwortlich. Diese sollten in der Regel 6 Stunden bei 2°C–8°C nicht überschreiten, es sei denn, die Zubereitung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Im Kühlschrank lagern (2°C–8°C). Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchsichtige Glasdurchstechflasche (4 ml, Glasyp I) mit Gummistopfen, Aluminiumversiegelung und Plastik-Klappverschluss. Enbrel wird mit Fertigspritzen geliefert, die Wasser für Injektionszwecke enthalten. Die Spritzen bestehen aus Glas (Glasyp I). Ein Urkanon enthält 4, 8 oder 24 Durchstechflaschen mit Enbrel, 4, 8 oder 24 Fertigspritzen, 4, 8 oder 24 Kanülen, 4, 8 oder 24 Adapter für die Durchstechflaschen und 8, 16 oder 48 Alkoholupfiter. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

Enbrel 25 mg wird in 1 ml Wasser für Injektionszwecke aufgelöst. Enbrel enthält keine antibakteriellen Konservierungsmittel, weshalb die mit Wasser für Injektionszwecke hergestellten Lösungen so schnell wie möglich verwendet werden sollten, in jedem Fall innerhalb von 6 Stunden nach Zubereitung der gebrauchsfertigen Lösung. Die Lösung sollte klar und farblos sein, ohne Klumpen, Flocken oder Partikel. In der Durchstechflasche kann etwas weißer Schaum zurückbleiben — dies ist normal. Verwenden Sie Enbrel nicht, wenn sich das gesamte Pulver in der Durchstechflasche nicht innerhalb von 10 Minuten aufgelöst hat. Beginnen Sie noch einmal mit einer anderen Durchstechflasche. Nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Enbrel® 25 mg

Wyeth

**7. PHARMAZEUTISCHER UNTER-
NEHMER**

Wyeth Europa Ltd
Huntermcombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/99/126/003
EU/1/99/126/004
EU/1/99/126/005

**9. DATUM DER ZULASSUNG/
VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Zulassung: 3. Februar 2000
Datum der letzten Verlängerung: 3. Februar
2005

10. STAND DER INFORMATION

März 2005

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN

4 Durchstechflaschen mit je 25 mg und
4 Fertigspritzen mit je 1 ml Lösungsmittel
N 2

8 Durchstechflaschen mit je 25 mg und
8 Fertigspritzen mit je 1 ml Lösungsmittel
N 3

24 Durchstechflaschen mit je 25 mg und
24 Fertigspritzen mit je 1 ml Lösungsmittel
N 3

**13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCH-
LAND**

Wyeth Pharma GmbH
Wienburgstraße 207
48159 Münster

Zentrale Anforderung an:

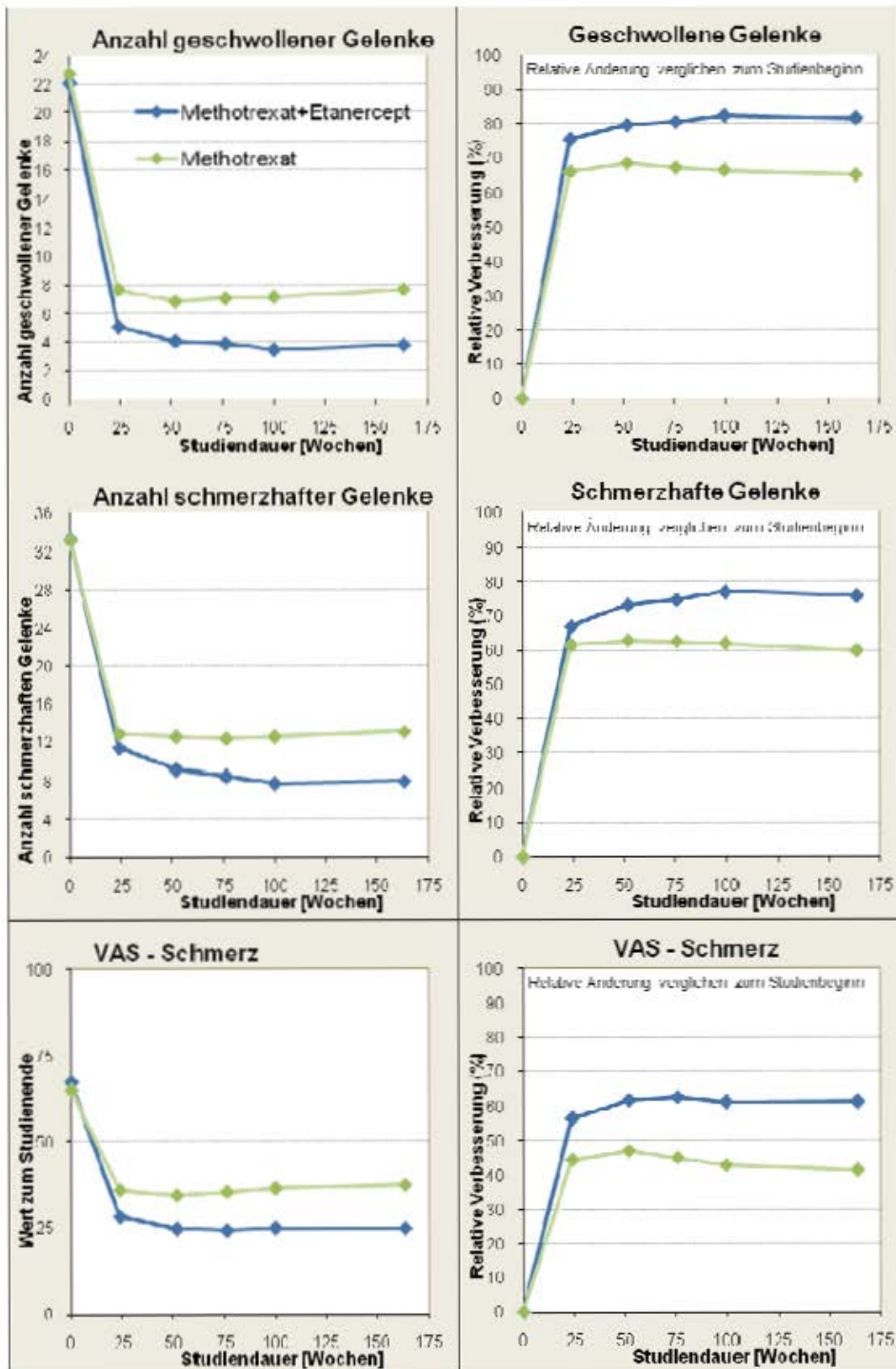
BPI Service GmbH

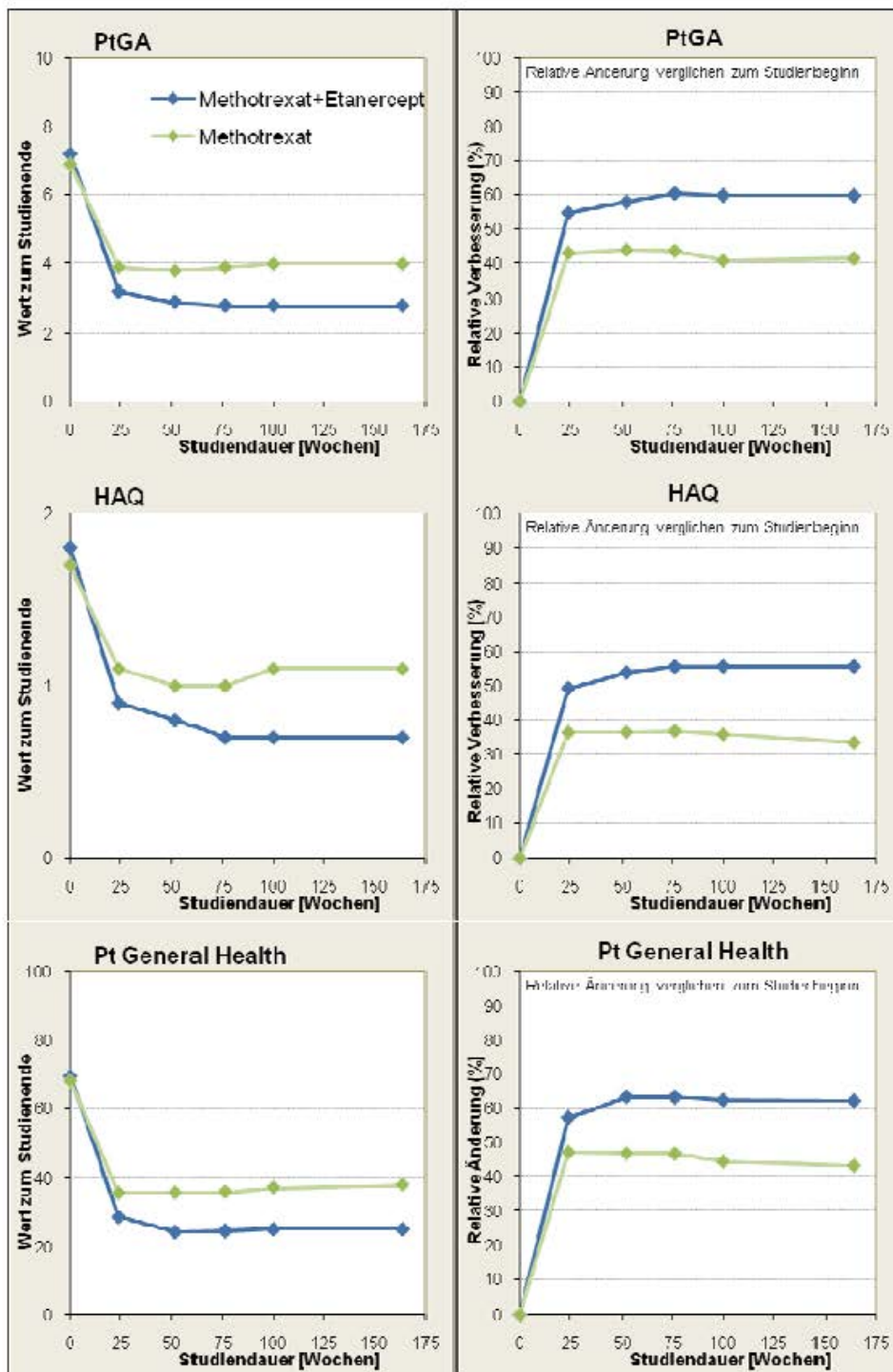
FachInfo-Service

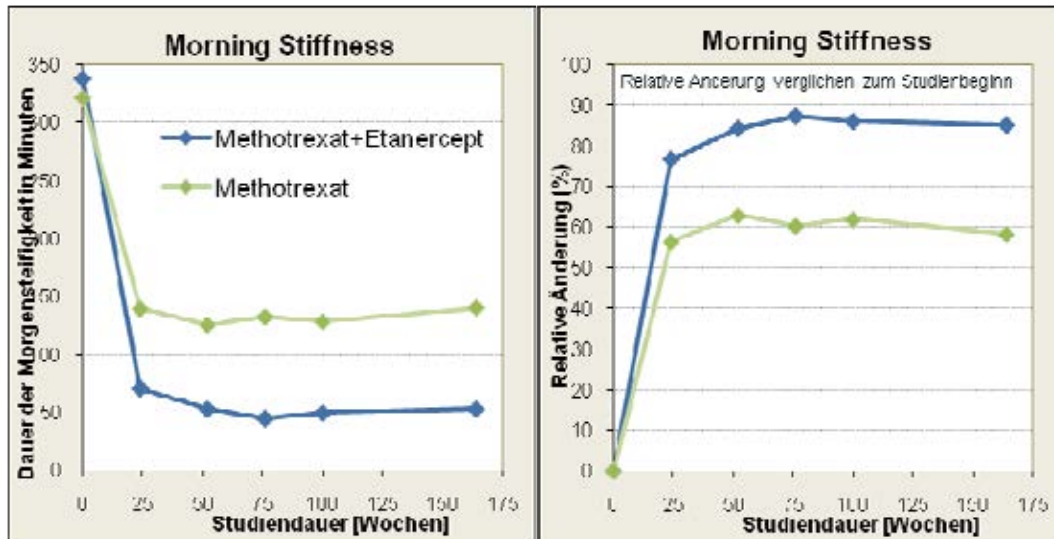
Postfach 12 55

88322 Aulendorf

5.10 Anlage: Patientenrelevante Endpunkte im Zeitverlauf (TEMPO-Studie (0881A1-308-EU/AU))

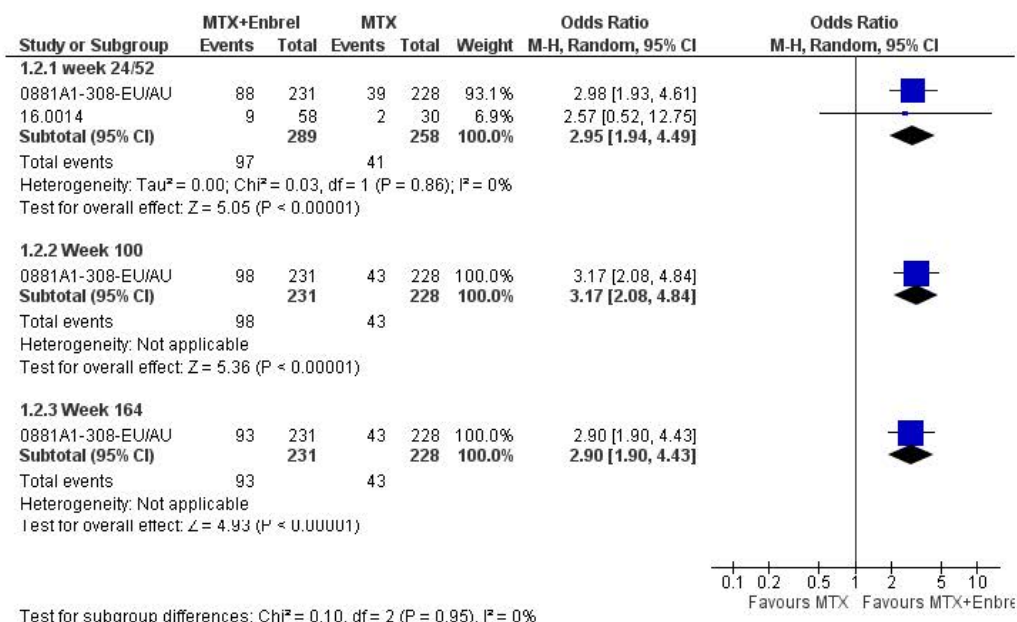






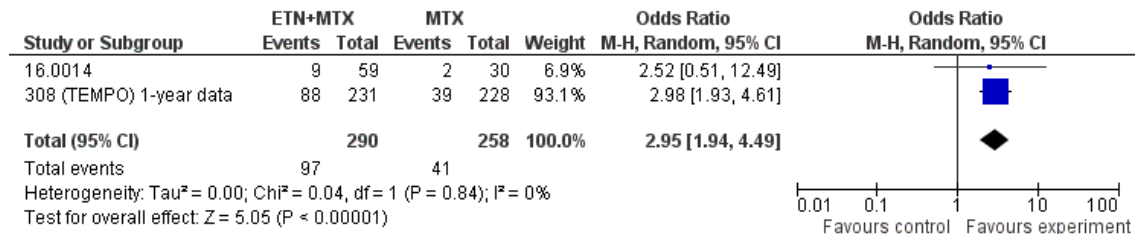
DAS28 Remission (<2,6) over time

Studie	N	Remissionsrate	Gruppenunterschied
Gruppe		N (%)	Effektschätzer [95%-KI]
16.004 (24 Wochen)			
Etanercept+MTX	58	9 (15,5)	2,57 [0,52, 12,75]
MTX	30	2 (6,7)	
0881A1-308-EU/AU (52 Wochen)			
Etanercept+MTX	231	88 (38,1)	2,98 [1,93, 4,61]
MTX	228	39 (17,1)	
		Odds Ratio (M-H, REM, 95%-KI)	2,95 [1,94, 4,49]
0881A1-308-EU/AU (100 Wochen)			
Etanercept+MTX	231	98 (42,4)	3,17 [2,08, 4,84]
MTX	228	43 (18,9)	
0881A1-308-EU/AU (164 Wochen)			
Etanercept+MTX	231	93 (40,3)	2,90 [1,90, 4,43]
MTX	228	43 (18,9)	



5.11 Anlage: Meta-Analyse der Resultate der Studie 16.0014 und der Jahresresultate der TEMPO-Studie (0881A1-308-EU/AU)

Remission (DAS28<2,6)

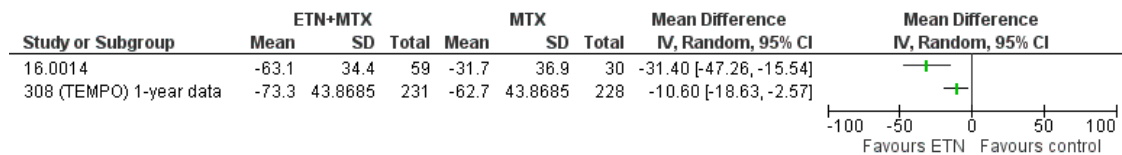


Meta-Analyse für den Endpunkt Remission (DAS28<2,6) (Etanercept)

→ Beleg für einen Nutzen

Symptomatik der RA

Anzahl schmerzhafter Gelenke



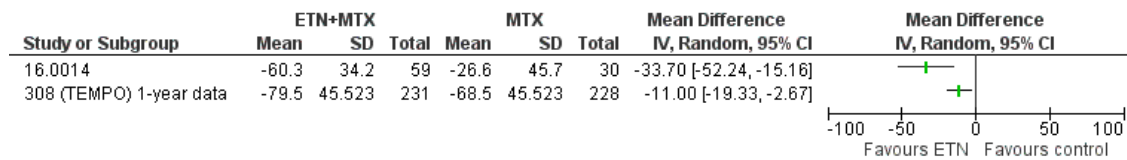
Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der RA – Anzahl schmerzhafter Gelenke (relative Änderung) (Etanercept)

Analog zum Vorgehen des IQWiG wurde für die TEMPO-Studie (0881A1-308-EU/AU (1-Jahres Daten) die Mittelwertdifferenz sowie das entsprechende 95%-KI aus der relativen Änderungen in den Behandlungsgruppen und p-Wert des Effektschätzers (unter konservativer Annahme $p = 0,01$) berechnet.

- Aufgrund der heterogenen Studienlage (Heterogenitätstest: $p=0,02$) wird kein Gesamtschätzer berechnet
- Beide Studien zeigen statistisch signifikante Resultate zugunsten von Etanercept (gleichgerichtete Effekte)

→ Beleg für einen Nutzen (siehe auch Ausführungen zu möglichen Verzerrungen aufgrund differenziellen Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit und Sensitivitätsanalysen zur Ersetzung fehlender Werte)

Anzahl geschwollener Gelenke



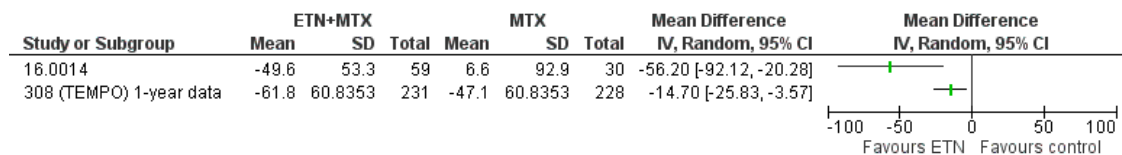
Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der RA – Anzahl geschwollener Gelenke (relative Änderung) (Etanercept)

Analog zum Vorgehen des IQWiG wurde für die Studie 308 (TEMPO-Studie (0881A1-308-EU/AU) 1-Jahres-Daten) die Mittelwertdifferenz sowie das entsprechende 95%-KI aus der relativen Änderungen in den Behandlungsgruppen und p-Wert des Effektschätzers (unter konservativer Annahme $p = 0,01$) berechnet.

- Aufgrund der heterogenen Studienlage (Heterogenitätstest: $p=0,03$) wird kein Gesamtschätzer berechnet
- Beide Studien zeigen statistisch signifikante Resultate zugunsten von Etanercept (gleichgerichtete Effekte)

→ Beleg für einen Nutzen (siehe auch Ausführungen zu möglichen Verzerrungen aufgrund differenziellen Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit und Sensitivitätsanalysen zur Ersetzung fehlender Werte)

Schmerz

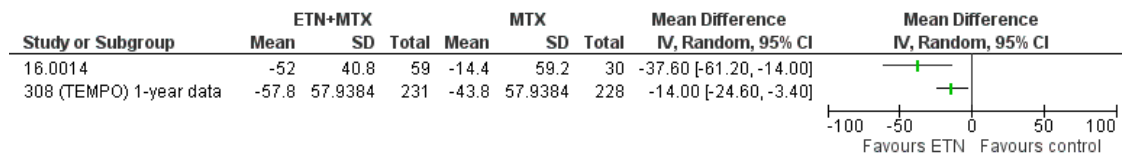


Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz – VAS 100 mm relative Änderung (Etanercept)

Analog zum Vorgehen des IQWiG wurde für die Studie 308 (TEMPO-Studie (0881A1-308-EU/AU) 1-Jahres-Daten) die Mittelwertdifferenz sowie das entsprechende 95%-KI aus der relativen Änderungen in den Behandlungsgruppen und p-Wert des Effektschätzers (unter konservativer Annahme $p = 0,01$) berechnet.

- Aufgrund der heterogenen Studienlage (Heterogenitätstest: $p=0,03$) wird kein Gesamtschätzer berechnet
- Beide Studien zeigen statistisch signifikante Resultate zugunsten von Etanercept (gleichgerichtete Effekte)
- klinische Relevanz: Das Konfidenzintervall für Hedges' g ist für die Studien 16.0014 vollständig unterhalb von -0,2, während es für die Studie 308 zum Teil oberhalb dieser Schwelle liegt

Globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PtGA)



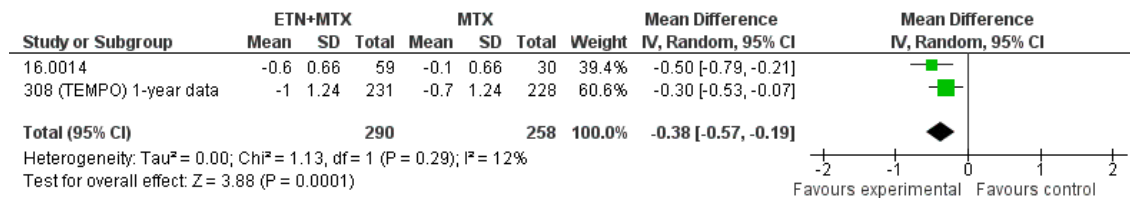
Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der RA – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten – VAS 100 mm (Etanercept)

Analog zum Vorgehen des IQWiG wurde für die Studie 308 (TEMPO-Studie (0881A1-308-EU/AU) 1-Jahres-Daten) die MWD sowie das entsprechende 95%-KI aus der relativen Änderungen in den Behandlungsgruppen und p-Wert des Effektschätzers (unter konservativer Annahme $p = 0,01$) berechnet.

- Aufgrund der heterogenen Studienlage (Heterogenitätstest: $p=0,07$) wird kein Gesamtschätzer berechnet
- Beide Studien zeigen statistisch signifikante Resultate zugunsten von Etanercept (gleichgerichtete Effekte)
- klinische Relevanz: Das Konfidenzintervall für Hedges' g ist für die Studien 16.0014 vollständig unterhalb von -0,2, während es für die Studie 308 zum Teil oberhalb dieser Schwelle liegt

Körperlicher Funktionsstatus

Änderungen des HAQ



Meta-Analyse für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus – Absolute HAQ Änderungen (Etanercept)

Relevanzbewertung:

Studie 16.004: Anhand des Konfidenzintervalls von Hedges' g kann davon ausgegangen werden, dass der Effekt nicht in einem sicher irrelevanten Bereich lag

TEMPO-Studie (0881A1-308-EU/AU): Hier lagen Responderanalysen mit unterschiedlichen Responsekriterien vor.

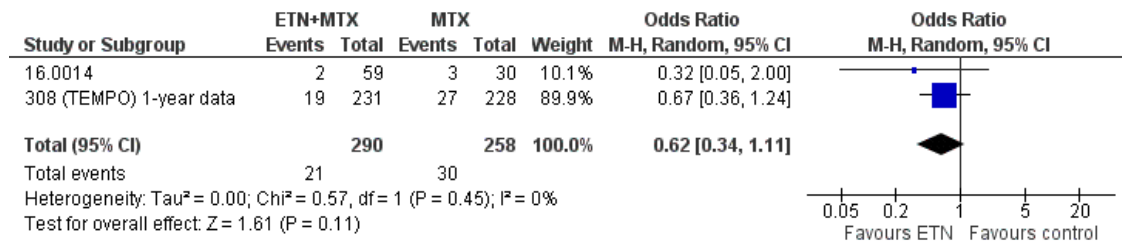
Endpunkt (Response Kriterium)	ETN+MTX n/N (%)	Placebo+MTX n/N (%)	Effektschätzer ETN vs MTX OR [95%-KI]; p-Wert
HAQ-DI Response ($\leq -0,22$)	199/228 (86,1)	177/231 (77,6)	1,79 [1,10, 2,91]; 0,02
HAQ-DI Response ($\leq -0,5$)	165/228 (71,4)	120/231 (52,6)	2,25 [1,53, 3,31]; <0,0001
HAQ-DI Response ($\leq -0,8$)	133/228 (57,6)	82/231 (36,0)	2,42 [1,66, 3,52]; <0,0001

Für alle Responsekriterien zeigte sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Etanercept. Für die ‚strengerer‘ Responsekriterien war auch die vom IQWiG vorgeschlagene Sensitivitätsanalyse signifikant.

→ Beleg für einen Nutzen

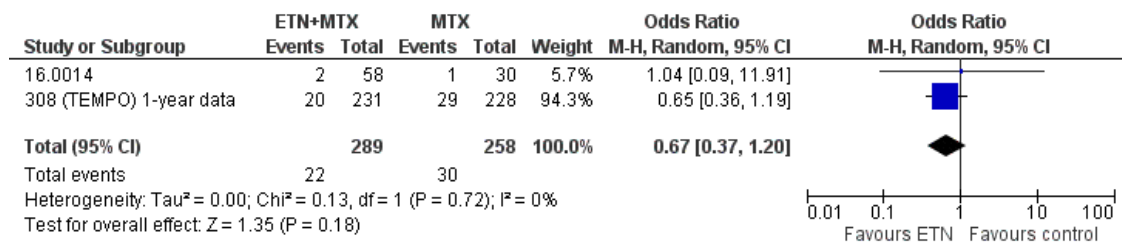
Unerwünschte Ereignisse

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse



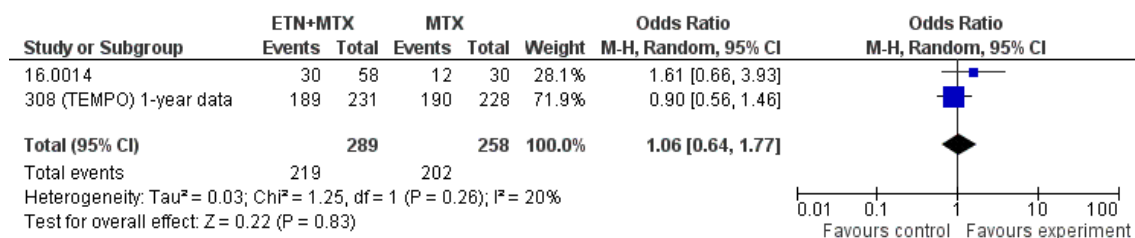
Meta-Analyse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden unerwünschten Ereignis) (Etanercept)

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse



Meta-Analyse für den Endpunkt Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Etanercept)

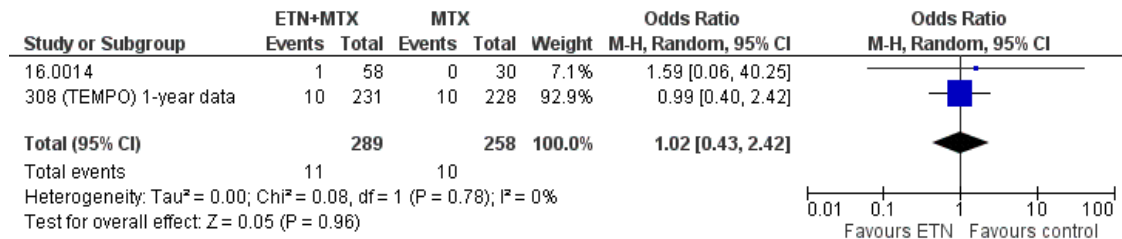
Gesamtrate unerwünschte Ereignisse



Meta-Analyse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (Patienten mit mindestens 1 unerwünschten Ereignis) (Etanercept)

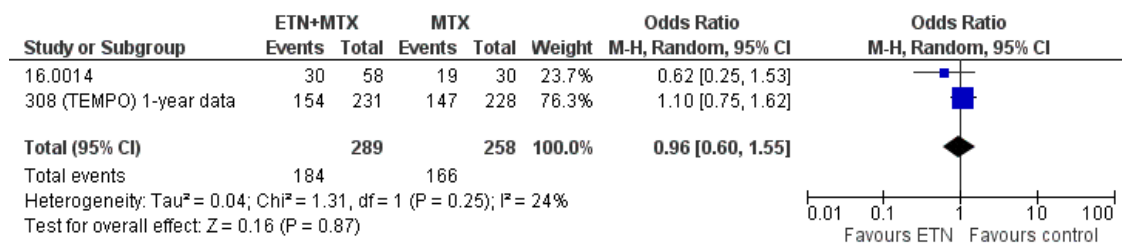
Infektionen

Schwerwiegende Infektionen



Meta-Analyse für den Endpunkt Schwerwiegende Infektionen (Patienten mit mindestens einer schwerwiegenden Infektion) (Etanercept)

Infektionen



Meta-Analyse für den Endpunkt Infektionen (Patienten mit mindestens einer Infektion) (Etanercept)

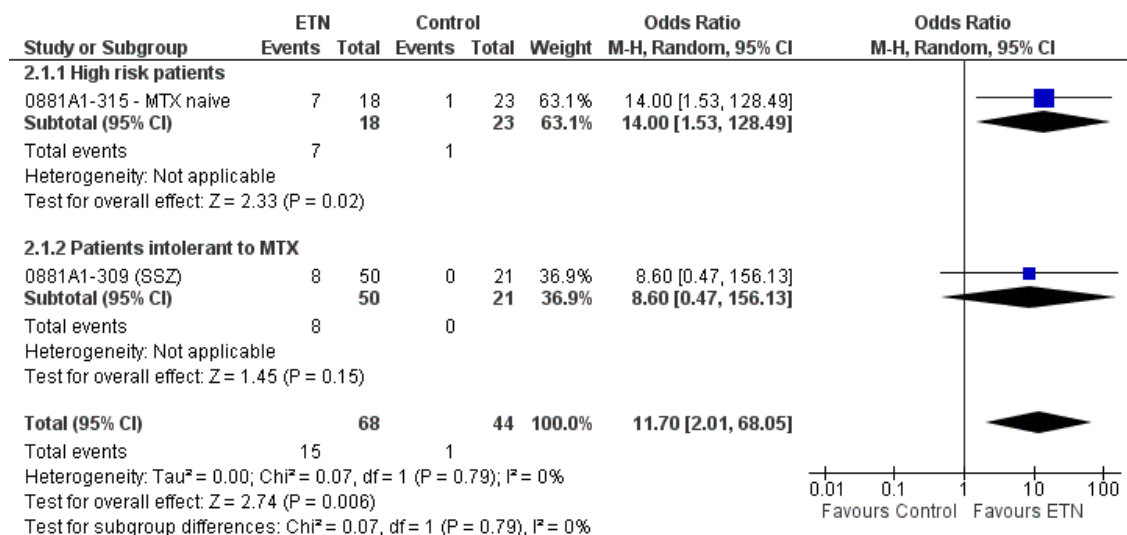
5.12 Anlage: Re-Analyse Etanercept Monotherapie – High Risk Patienten bzw. Patienten mit Intoleranz gegenüber MTX

Remission (DAS28<2,6)

Ergebnisse zur Remission – DAS 28 (ESR) <2,6

Studie Subgruppe Gruppe	N ^a	Remissionsrate n (%)		Gruppenunterschied ^b Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert (ETN vs MTX)
High risk patients				
0881A1-315- Naïve **				
Etanercept	18	7	(38,9)	OR: 14,00 [1,53;128,49]; 0,0062
MTX	23	1	(4,3)	
Patients intolerant to MTX				
0881A1-309 (SSZ)				
Etanercept	50	8	(0,16)	OR: 8,60 [0,47, 156,13]; 0,15
SSZ	21	0	0	

****High risk mITT population defined as mITT population, who are MTX naïve, are RF positive, and have baseline CRP≥2 mg/dL, baseline Erosion≥1, (baseline DAS28≥5,1 or baseline DAS44≥3,7)**



Meta-Analyse für den Endpunkt Remission (DAS28<2,6) (Etanercept)

Symptomatik der RA

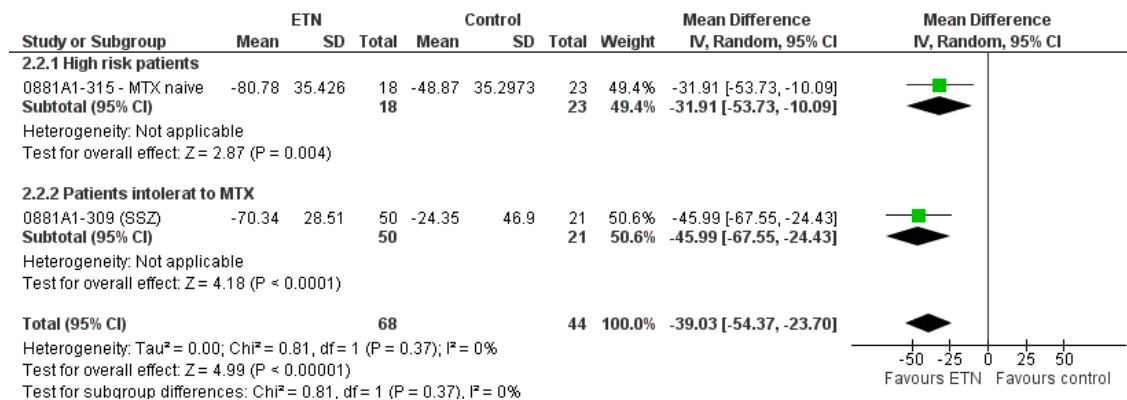
Schmerzhafte Gelenke

Ergebnisse zur Symptomatik der RA – schmerzhafte Gelenke

Studie Gruppe	N ^a	Wert bei Studien-beginn, MW (SD)	Wert zum Studienende, MW (SD)	Relative Änderung [%] verglichen zu Studienbeginn, MW (SE) ^b	Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI] ; p-Wert ^c
High risk patients					
0881A1-315 – MTX Naïve **	18	12,78 (5,75)	3,61 (4,60)	-12,66 (1,67)	-31,9 (11,34)
Etanercept	23	15,17 (15,17)	7,70 (7,23)	-9,21 (1,47)	[-54,86;-8,96]; 0,0077
MTX					
Patients intolerant to MTX					
0881A1-309 (SSZ)					
Etanercept	50	30,42 (15,20)	10,34 (12,23)	-70,34 (28,51)	-45,99 k.A.
SSZ	21	32,71 (16,51)	23,76 (18,45)	-24,35 (46,90)	[-67,55, -24,43]; <0,0001

**High risk MITT population defined as MITT population, who are MTX naïve, are RF positive, and have baseline CRP≥2 mg/dL, baseline Erosion≥1, (baseline DAS28≥5,1 or baseline DAS44≥3,7)

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende
b: Adjustierte Mittelwerte
c: p-Werte basieren auf einem ANCOVA: percentage change = baseline + treatment



Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der RA –Anzahl schmerzhafter Gelenke (relative Änderung) (Etanercept)

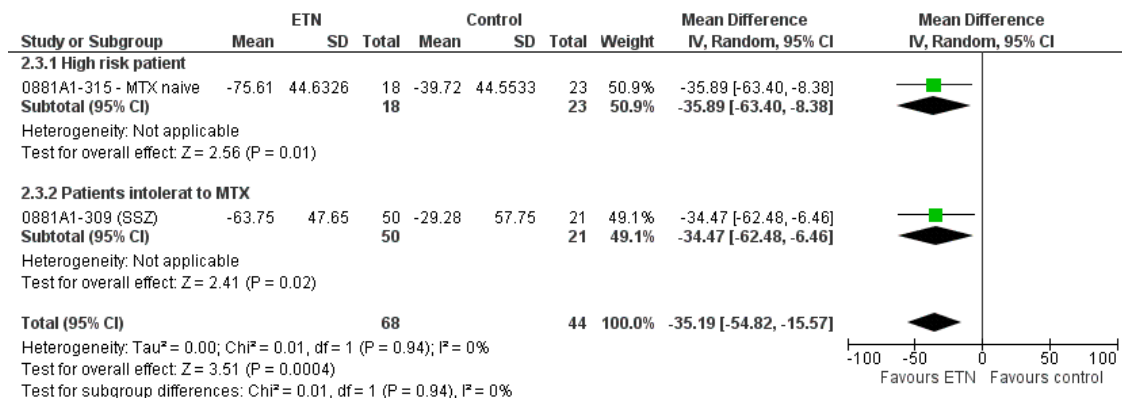
Geschwollene Gelenke

Ergebnisse zur Symptomatik der RA – geschwollene Gelenke

Studie Gruppe	N ^a	Wert bei Studienbeginn, MW (SD)	Wert zum Studienende, MW (SD)	Relative Änderung [%] verglichen zu Studienbeginn MW (SE) ^b	Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI] ; p-Wert ^c
High risk patients					
0881A1-315 – MTX Naïve **					
Etanercept	18	12,78 (5,75)	3,61 (4,60)	-75,61(10,52)	35,9 (14,11)
MTX	23	15,17 (9,43)	7,70 (7,73)	-39,72(9,29)	[-64,46,-7,34]; 0,0151
Patients intolerant to MTX					
0881A1-309 (SSZ)					
Etanercept	50	17,90 (8,36)	6,16 (7,34)	-63,75 (47,65)	-34,47 k.A.
SSZ	21	18,95 (10,09)	11,33 (7,64)	-29,28 (57,75)	[-62,48,-6,46]; 0,0004

** High risk mITT population defined as mITT population, who are MTX naïve, are RF positive, and have baseline CRP≥2 mg/dL, baseline Erosion≥1, (baseline DAS28≥5,1 or baseline DAS44≥3,7)

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende
b: Adjustierte Mittelwerte
c: p-Werte basieren auf einem ANCOVA: percentage change = baseline + treatment

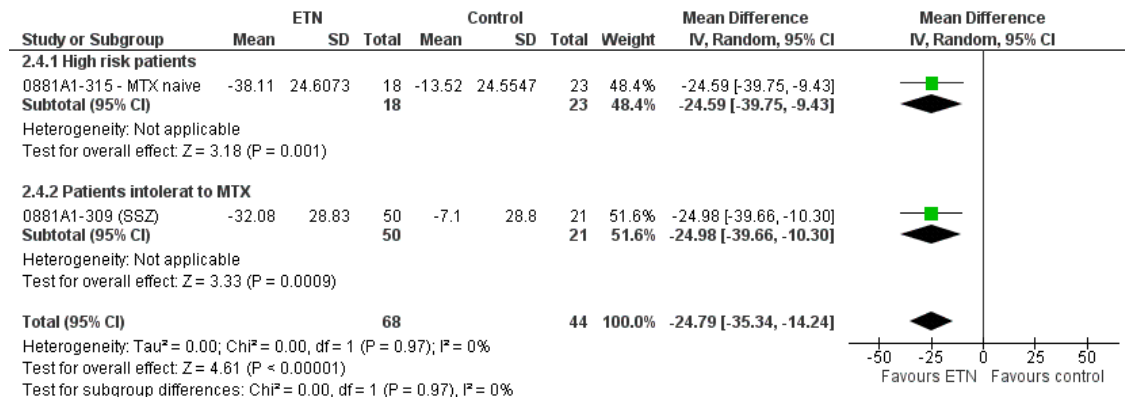


Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der RA – Anzahl geschwollener Gelenke (relative Änderung) (Etanercept)

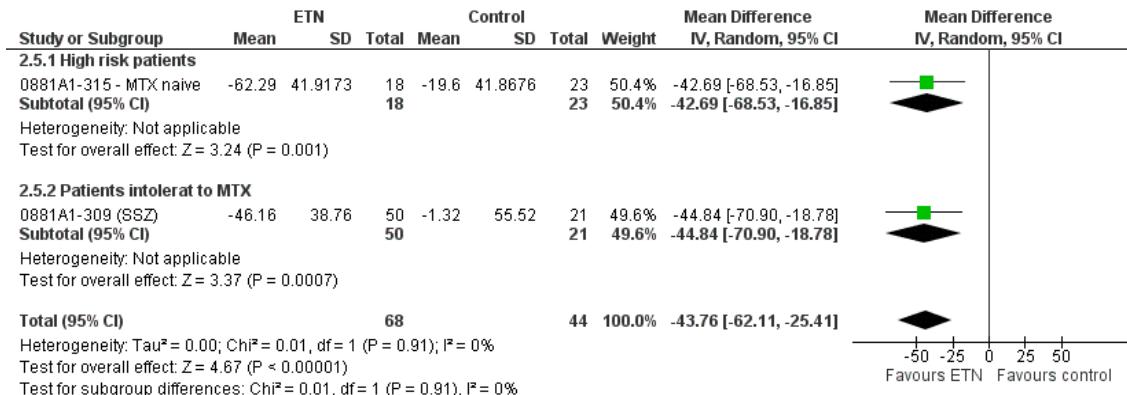
Schmerz

Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz (VAS)

Studie Gruppe	N ^a	Wert bei Studienbeginn, MW (SD)	Wert zum Studienende, MW (SD)	Relative Änderung [%] verglichen zu Studienbeginn, MW (SE) ^b	Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz (SE) [95 %-KI] ; p-Wert ^c
High risk patients					
0881A1-315 – MTX Naïve **	18	64,11 (16,89)	25,00 (27,28)	-62,29(9,88)	-42,7 (13,26) [-69,54,-15,85]; 0,0026
Etanercept MTX	23	59,17 (16,87)	46,43 (25,76)	-19,60(8,73)	
Patients intolerant to MTX					
0881A1-309 (SSZ) Etanercept	50	61,08 (24,29)	29,00 (21,10)	-46,16 (38,76)	-44,84 [-70,90, -18,78]; 0,0007
SSZ	21	61,81 (18,83)	54,71 (25,51)	-1,32 (55,52)	
* High risk mITT population defined as mITT population, who are MTX naïve, are RF positive, and have baseline CRP≥2 mg/dL, baseline Erosion≥1, (baseline DAS28≥5,1 or baseline DAS44≥3,7)					
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende					
b: Adjustierte Mittelwerte					
c: p-Werte basieren auf einem ANCOVA: percentage change = baseline + treatment					



Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der RA – Schmerz – VAS 100 mm absolute Änderung (Etanercept)



Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der RA – Schmerz – VAS 100 mm relative Änderung (Etanercept)

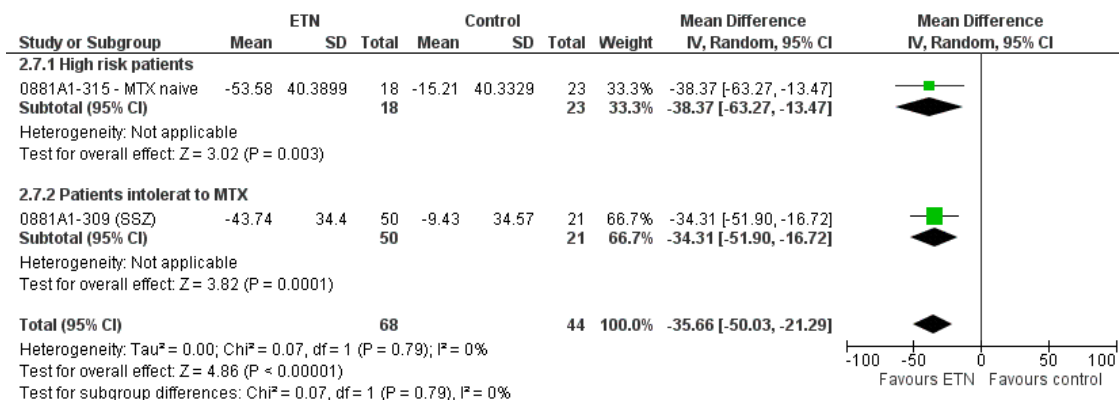
Globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (PtGA)

Ergebnisse zur Symptomatik der RA – geschwollene Gelenke

Studie Gruppe	N ^a	Wert bei Studien- beginn, MW (SD)	Wert zum Studienende, MW (SD)	Relative Änderung [%] verglichen zu Studienbeginn, MW (SE) ^b	Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz (SE) [95 %-KI] ; p-Wert ^c
High risk patients					
0881A1-315 – MTX Naive **					
Etanercept	18	7,00 (1,75)	3,11 (2,32)	-53,58 (9,52)	-38,4 (12,78)
MTX	23	6,43 (1,80)	5,00 (2,15)	-15,21 (8,41)	[-64,25,-12,50]; 0,0047
Patients intolerant to MTX					
0881A1-309 (SSZ)					
Etanercept	50	6,28 (1,93)	3,30 (1,99)	-43,74 (34,40)	-34,31
SSZ	21	6,67 (1,49)	5,81 (2,20)	-9,43 (34,57)	[-51,90,-16,72]; 0,0001

** High risk mITT population defined as mITT population, who are MTX naive, are RF positive, and have baseline CRP≥2 mg/dL, baseline Erosion≥1, (baseline DAS28≥5,1 or baseline DAS44≥3,7)

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende
b: Adjustierte Mittelwerte
c: p-Werte basieren auf einem ANCOVA: percentage change = baseline + treatment

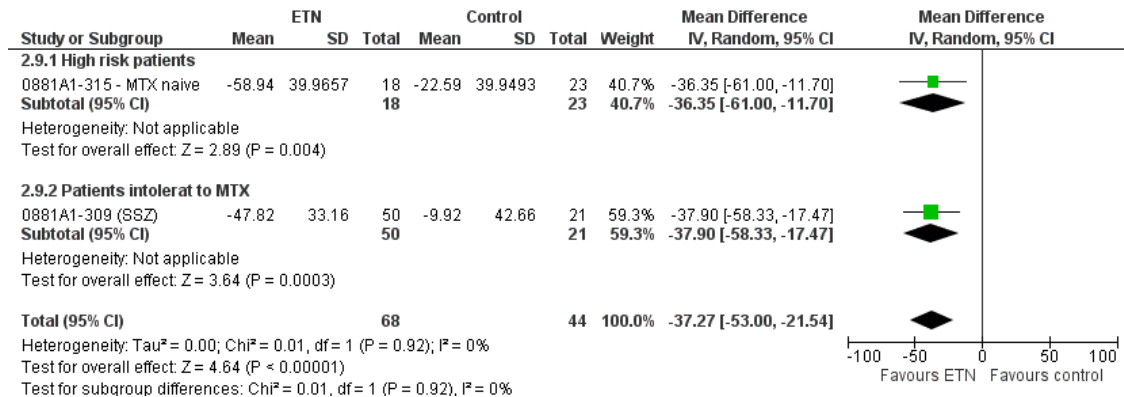


Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der RA – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten – relative Änderung auf der VAS 100 mm (Etanercept)

Einschätzung der allgemeinen Gesundheit durch den Patienten – VAS

Ergebnisse zur Symptomatik der RA – Einschätzung der allgemeinen Gesundheit durch den Patienten
VAS

Studie Gruppe	N ^a	Wert bei Studienbeginn, MW (SD)	Wert zum Studienende, MW (SD)	Relative Änderung [%] verglichen zu Studienbeginn, MW (SE) ^b	Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI] ; p-Wert ^c
High risk patients					
0881A1-315 – MTX Naïve **	18	67,50 (17,94)	27,39 (27,89)	-58,94(9,42)	-36,4 (12,61)
Etanercept	23	63,96 (17,22)	47,00 (25,41)	-22,59(8,33)	[-61,88,-10,83]; 0,0064
Patients intolerant to MTX					
0881A1-309 (SSZ)	50	60,22 (20,68)	29,70 (20,00)	-47,82 (33,16)	-37,90
Etanercept	21	64,43 (13,34)	55,57 (24,39)	-9,92 (42,66)	[-58,33, -17,47]; 0,0003
** High risk mITT population defined as mITT population, who are MTX naive, are RF positive, and have baseline CRP≥2 mg/dL, baseline Erosion≥1, (baseline DAS28≥5,1 or baseline DAS44≥3,7)					
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende					
b: Adjustierte					
c: p-Werte basieren auf einem ANCOVA: percentage change = baseline + treatment					



Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der RA – Einschätzung der allgemeinen Gesundheit durch den Patienten VAS – VAS 100 mm (Etanercept)

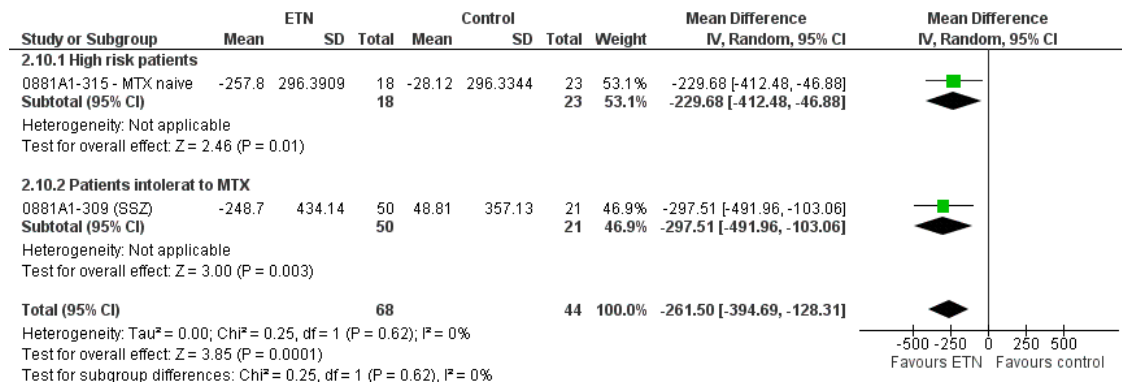
Morgensteifigkeit

Ergebnisse zur Symptomatik der RA – Morgensteifigkeit – absolute Änderung

Studie Gruppe	N ^a	Wert bei Studienbeginn, MW (SD)	Wert zum Studienende, MW (SD)	Absolute Änderung [min] vergl. zu Studienbeginn, MW (SE) ^b	Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI] ; p-Wert ^c
High risk patients					
0881A1-315 – MTX Naïve **					
Etanercept	18			-257,80(69,86)	-229,7 (93,33)
MTX	23			-28,12(61,79)	[-418,63,-40,74]; 0,0185
Patients intolerant to MTX					
0881A1-309 (SSZ)					
Etanercept	50	337,30 (464,13)	88,60 (219,75)	-248,70 (434,14)	-297,51
SSZ	21	196,67 (119,52)	245,48 (408,47)	-48,81 (357,13)	[-491,96,-103,06]; 0,003

** High risk mITT population defined as mITT population, who are MTX naïve, are RF positive, and have baseline CRP≥2 mg/dL, baseline Erosion≥1, (baseline DAS28≥5,1 or baseline DAS44≥3,7)

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende
b: Adjustierte
c: p-Werte basieren auf einem ANCOVA: percentage change = baseline + treatment



Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der RA – Morgensteifigkeit absolute Änderung (Etanercept)

Strukturelle Gelenkveränderungen

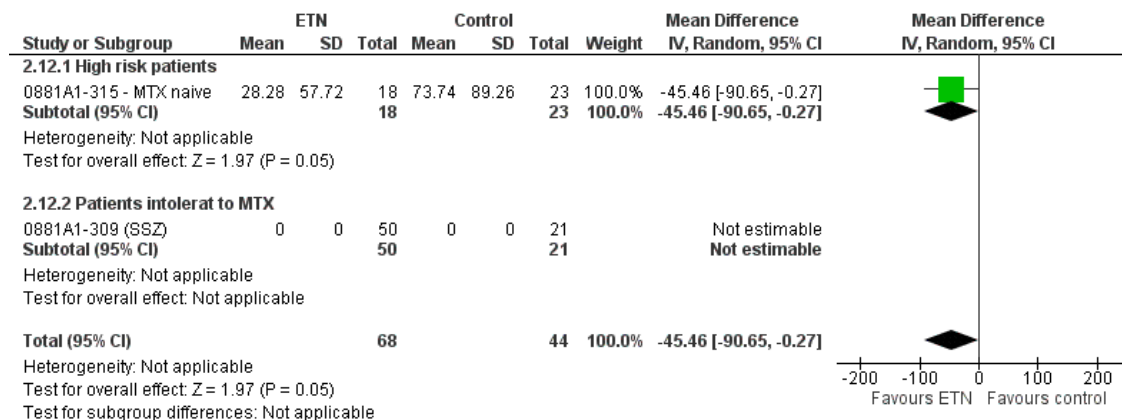
Änderungen im mTSS

Ergebnisse zur Änderung des mTSS

Studie Gruppe	N ^a	Wert bei Studienbeginn, MW (SD)	Wert zum Studienende, MW (SD)	Relative Änderung [%] verglichen zu Studienbeginn, MW (SE) ^b	Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI] ; p-Wert ^c
High risk patients					
0881A1-315 – MTX Naive **	18	39,50 (35,77)	28,28 (57,72)	28,28 (57,72)	0,0126
Etanercept	23	38,17 (25,98)	73,74 (89,26)	73,74 (89,26)	
MTX					
Patients intolerant to MTX					
0881A1-309 (SSZ)	50				
Etanercept	21				
SSZ					

**High risk mITT population defined as mITT population, who are MTX naive, are RF positive, and have baseline CRP≥2 mg/dL, baseline Erosion≥1, (baseline DAS28≥5,1 or baseline DAS44≥3,7)

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende
b: Adjustierte Mittelwerte
c: p-Werte basieren auf einem ANCOVA: percentage change = baseline + treatment



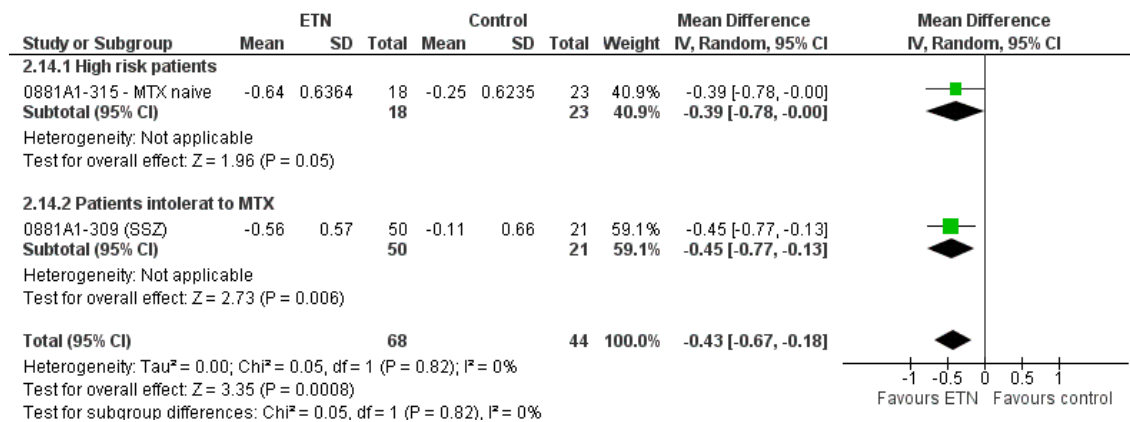
Meta-Analyse für den Endpunkt Änderungen im mTSS - relative Änderung (Etanercept)

Körperlicher Funktionsstatus

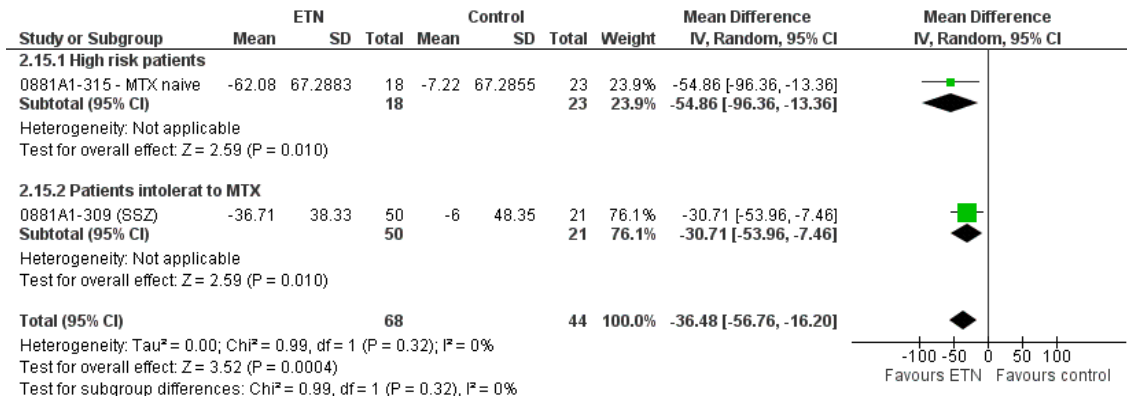
Änderungen des HAQ

Ergebnisse zur Änderung des HAQ-DI – relative Änderung

Studie Gruppe	N ^a	Wert bei Studienbeginn, MW (SD)	Wert zum Studienende, MW (SD)	Relative Änderung [%] verglichen zu Studienbeginn, MW (SD) ^b	Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz (SE) [95 %-KI] ; p-Wert ^c
High risk patients					
0881A1-315 – MTX Naïve **	18	1,35 (0,68)	0,69 (0,92)	-62,08(15,86)	-54,9 (21,21) (-97,78,-11,92); 0,0137
Etanercept MTX	23	1,24 (0,68)	1,01 (0,68)	-7,22(14,03)	
Patients intolerant to MTX					
0881A1-309 (SSZ) Etanercept	50	1,68 (0,64)	1,12 (0,74)	-36,71 (38,33)	-30,71 [-53,96, -7,46]; 0,010
SSZ	21	1,63 (0,57)	1,52 (0,81)	-6,00 (48,35)	
** High risk mITT population defined as mITT population, who are MTX naive, are RF positive, and have baseline CRP≥2 mg/dL, baseline Erosion≥1, (baseline DAS28≥5,1 or baseline DAS44≥3,7)					
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende b: Adjustierter Mittelwert c: p-Werte basieren auf einem ANCOVA: percentage change = baseline + treatment					



Meta-Analyse für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus – Absolute HAQ Änderungen (Etanercept)



Meta-Analyse für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus – Relative HAQ Änderungen (Etanercept)

Ergebnisse zur Änderung des HAQ – Responder Analyse (Änderung <-0,22)

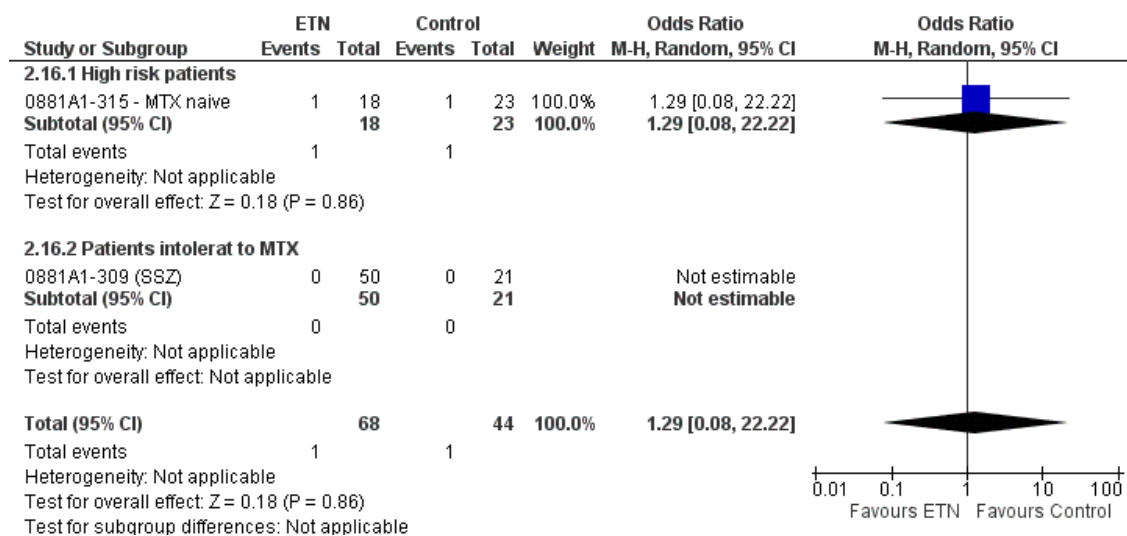
Studie Gruppe	N ^a	Remissionsrate n (%)	Gruppenunterschied ^b Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert
High risk patients			
0881A1-315 – MTX Naïve Etanercept MTX	Keine Angaben		
Patients intolerant to MTX			
0881A1-309 (SSZ) Etanercept SSZ	50 21	35 7	(70,0) (33,3) OR: 4,67 [1,57; 13,89]; 0,006

Unerwünschte Ereignisse

Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen

Studie Gruppe	N ^a	Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis n (%)	Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse n (%)	Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis n (%)
High risk patients*				
0881A1-315 – MTX Naïve	18	1 (5,56)	1 (5,56)	13 (72,22)
Etanercept	23	1 (4,35)	2 (8,70)	12 (52,17)
MTX				
Patients intolerant to MTX				
0881A1-309 (SSZ)	50	0	2 (4,0)	35 (70,0)
Etanercept	21	0	1 (4,8)	12 (57,1)
MTX				
* High risk mITT population defined as mITT population, who are MTX naïve, are RF positive, and have baseline CRP≥2 mg/dL, baseline Erosion≥1, (baseline DAS28≥5,1 or baseline DAS44≥3,7)				
Program source: highrisk_AE_trtemerg.sas Output: highrisk_AE_trtemerg_highrisk_subgrp4				

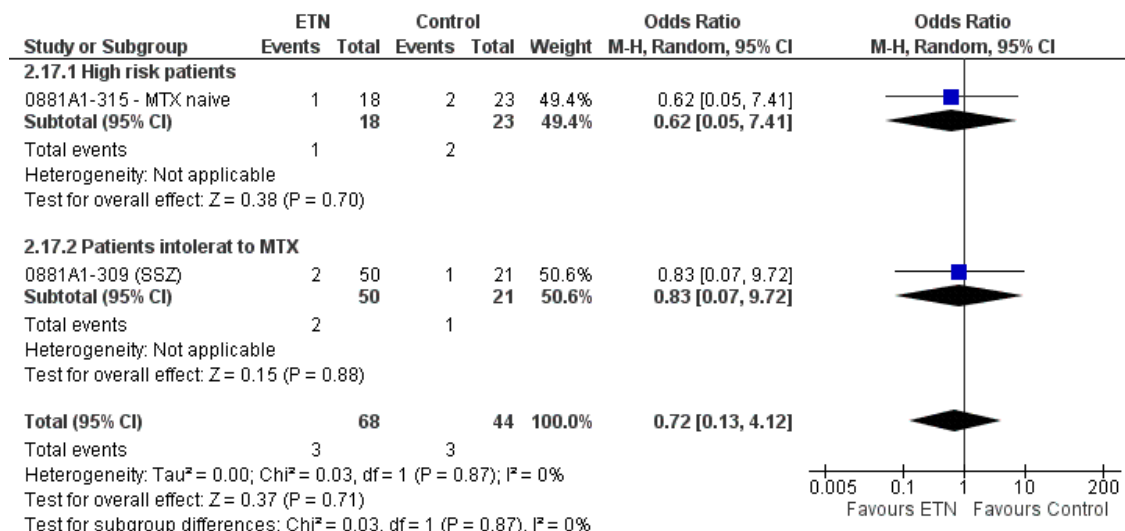
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse



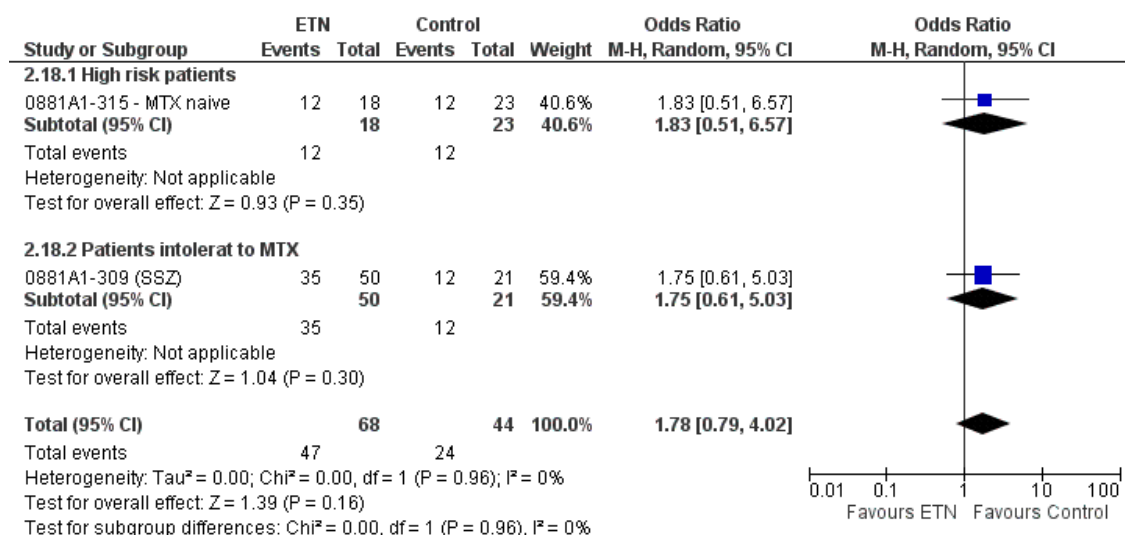
Meta-Analyse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden unerwünschten Ereignis) (Etanercept)

Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Abbildung 1: Meta-Analyse für den Endpunkt Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Etanercept)



Gesamtrate unerwünschte Ereignisse



Meta-Analyse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (Patienten mit mindestens 1 unerwünschten Ereignis) (Etanercept)

Infektionen

Ergebnisse zu speziellen unerwünschten Arzneimittelwirkungen – Infektionen

Studie Gruppe	N ^a	Patienten mit mindestens einer schwerwiegenden Infektion n (%)	Patienten mit mindestens einer Infektion n (%)
High risk patients			
0881A1-315 – MTX Naïve			
Etanercept	18	0	11 (61,11)
MTX	23	0	12 (52,17)
Patients intolerant to MTX			
0881A1-309 (SSZ)			
Etanercept	50	0	19 (0,38)
MTX	21	0	6 (28,6)

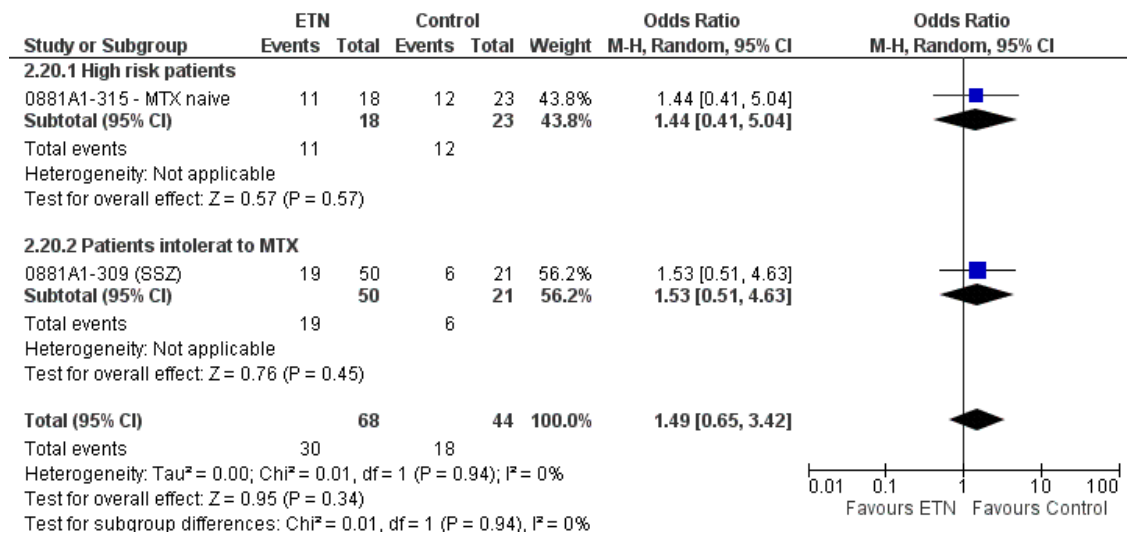


Abbildung 2: Meta-Analyse für den Endpunkt Infektionen (Patienten mit mindestens einer Infektion) (Etanercept)

Source Data werden auf Wunsch zur Verfügung gestellt.

5.13 Anlage: SAS-Code

MCMC:

```
/* treatment as covariate included */
proc mi data = MC_MI noprint
    out = out_&dataset
    minimum = &min
    maximum = &max
    nimpute = 10
    minmaxiter = 1000
    seed = 54638796;
    MCMC;
    em maxiter=10000;
    var _2--_41;
run;

proc mixed data = joint_comb;
    model painful_diff = treat painful_joints_base /solution covb;
    ods output SolutionF=parms CovB=outcovb;
    title 'ANCOVA on MCMC data';
    by _imputation_;
run;

proc mianalyze parms(classvar=full)=parms;
    modeleffects Intercept treat painful_joints_base;
    ods output ParameterEstimates = parOut;
run;
```

Propensity Score method:

```
/* treatment as covariate included */
proc mi data = test noprint
    out = out_&dataset
    nimpute = 10 seed = 121;
    monotone propensity;
    var _2 -- _41;
run;

/* treatment as covariate included */
proc mi data=test seed=17655417 out=&outdata
    nimpute=1 noprint minimum = &min maximum = &max;
    mcmc impute=monotone;
    var _2 -- _41;
run;

/* Calculating Odds Ratio using Propensity imputation data */
proc logistic data = HAQ_comb;
    class TPNAME(ref="MTX") / param = ref;
    model HAQ_bin(event="1") = TPNAME;
    ods output ParameterEstimates=parms;
    by _imputation_;
title "Logistic regression on HAQ response using Propensity imputation";
run;

ods output ParameterEstimates = parOut;
proc mianalyze parms=parms;
    modeleffects Intercept TPNAME;
run;
```

```
/* treatment as covariate included */
proc mi data=test seed=121 out=&outdata noprint nimpute=1
    min = &min max = &max;
    mcmc impute=monotone;
    var _2 -- _41;
run;
```

Mixed linear Model:

[illegible]

5.14 Anlage: V1 – vertraulicher Studienbericht (Clinical Study Report) der 0881A1-315-JA (B1801002) Studie

Den finalen Abschlussbericht der Studie 0881A1-315-JA (B1801002) „A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, MULTICENTER, COMPARATIVE STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF ETANERCEPT AND METHOTREXATE IN JAPANESE SUBJECTS WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS“ wird in einem separaten Dokument zur Verfügung gestellt. Die vollständigen Daten der Studie wurden noch nicht veröffentlicht und sind daher vertraulich zu behandeln. Auf clinicaltrials.gov (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00445770?sect=Xa015#outcome5>) sind die Basic Results der Studie veröffentlicht.

A 1.10 Roche Pharma AG

Autoren:

Iking-Konert, Christof

Knoerzer, Dietrich

Ruof, Jörg

**Stellungnahme der Roche Pharma AG
zum IQWiG-Vorbericht A10-01:
„Biotechnologisch hergestellte Arznei-
mittel in der Zweitlinientherapie der
rheumatoiden Arthritis“**

Inhalt

1	Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien	3
1.1	Rituximab – Auswertung der Daten zu Woche 48 in der SUNRISE 3384g Studie (Kap. 5.9.1.1).....	3
1.2	Rituximab – Berechnung der Gruppenunterschiede bei mittelwertbezogenen Endpunkten in der SUNRISE 3384g Studie (Kapitel 5.9.2)	4
1.3	Rituximab – Bewertung des Endpunktes SF-36 in der REFLEX-Studie (Kap. 5.9.2.6).....	5
1.4	Rituximab – Bewertung des Endpunktes SF-36 (Summenscore psychische Gesundheit) in der REFLEX-Studie (Kap. 5.9.2.6)	6
1.5	Rituximab – Bewertung der Beleglage für die Studie REFLEX (Kapitel 5.9)	7
1.6	Tocilizumab – Bewertung des Nebenwirkungspotentials (Kapitel 5.10.2.8).....	14
1.7	Tocilizumab – Bewertung der Beleglage für die Studie RADIATE (Kapitel 5.10).....	15
2	Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien	22
3	Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen, einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität	23
3.1	Tocilizumab – Veröffentlichungen zu LITHE und ROSE (Kapitel 6.1.4).....	23
3.2	Tocilizumab - Nachauswertung des Endpunktes SF-36 (Kapitel 5.1.2.4)	23
4	Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung	25
4.1	Patientenrelevanz der radiographischen Progression (Kapitel 6.1.6).....	25
4.2	Nicht-vergleichender Charakter der Nutzenbewertung (Kapitel 6.1.1)	26
	Literaturverzeichnis	27
	Anhang A – Anmerkungen zur Datendarstellung	30

1 Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien

1.1 Rituximab – Auswertung der Daten zu Woche 48 in der SUNRISE 3384g Studie (Kap. 5.9.1.1)

Bei der SUNRISE-Studie wurden die Patienten nach einer initialen offenen Therapie mit RTX (TNF-IR) zulassungsgemäß weiterbehandelt, wenn diese nach 24 Wochen nur inadäquat auf den ersten Therapiezyklus mit Rituximab - bezogen auf eine DAS28-Remission - angesprochen hatten und somit noch eine Krankheitsaktivität zeigten. Diese Patienten wurden dann in zwei Behandlungsarme randomisiert. Das IQWiG verwendet nun diese Woche 24-Daten als Quasi-Baseline für den randomisierten Teil der Studie.

Die Studie war laut Protokoll ursprünglich angelegt als Vergleich der Ergebnisse nach zwei Therapiezyklen (Woche 48) mit Baseline Woche 0. Der Clinical Study Report (CSR U3384g) fasst die Ergebnisse dieses Vergleichs zusammen und war Teil des Zulassungsantrages. In diesem ist für die Fallzahlplanung die Differenz der ACR20-Responseraten zwischen Baseline und Woche 48 zugrunde gelegt.

Das Vorgehen des IQWiG entspricht somit nicht dem Studienprotokoll, ist aber dann durchführbar, wenn die Woche 24-Daten für einen ausreichend großen Teil der Population als Quasi-Baseline verwendet werden können. Da in der Studie 90% der Patienten zwischen Woche 24 und Woche 28 randomisiert wurden, ist das Vorgehen aus statistischer Sicht nachvollziehbar und vertretbar, um den Evidenzgrad eines RCT zu gewährleisten.

Während die Verwendung eines Quasi-Baselines von uns geteilt wird, teilen wir den vom IQWiG gewählten Endzeitpunkt (Woche 72) des randomisierten Teils der Studie vor dem Hintergrund des engen Zeitfensters des Beginns des zweiten Behandlungszyklus aus mehreren Gründen nicht:

- Bei der Durchführung der Studie wurden 90% der Patienten zwischen Woche 24 und Woche 28 randomisiert. Bis Woche 32 waren mehr als 95% der Patienten wiederhandelt worden (CSR U3384g, S. 185). Von den 475 randomisierten Pa-

tienten waren in Woche 48 134 (85,3%) in der Placebo-Gruppe sowie 291 (91,5%) in der RTX-Gruppe (CSR U3384g Tabelle 7, Seite 67) in der Studie. In der Woche 72 waren jedoch erheblich weniger Patienten (92 (58,6%) in der Placebo-Gruppe und 227 (71,4%) in der RTX-Gruppe) in der Studie (CSR U3384g Addendum, Seite 11, Tab. 1). Aufgrund der geringen Anteile an Studienabbrechern in Woche 48 und unter Berücksichtigung der durchgeführten Auswertung sind die ITT-Auswertungen adäquat und das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse in Woche 48 gering. Dagegen sind die Ergebnisse für die Woche 72 aufgrund des deutlich höheren Anteils an Studienabbrechern und der größeren Differenz dieser Anteile zwischen den beiden Gruppen mit einer deutlich größeren Unsicherheit und einem größeren Verzerrungspotential behaftet.

- Alle Daten nach Woche 48 wurden explorativ erhoben, der Sponsor wurde mit Analyse der 48 Wochen-Daten entblindet (CSR U3384g Addendum, Seite 8).

Fazit:

Die SUNRISE-Studie war auf Basis von zwei Therapiezyklen auf eine Gesamttherapiedauer von 48 Wochen angelegt. Die Ergebnisse für die Woche 72 sind explorativ und mit einer deutlich größeren Unsicherheit und einem größeren Verzerrungspotential behaftet. Da über 90% der Patienten in einem engen Zeitfenster um Woche 24 den zweiten Therapiezyklus erhielten und um den Evidenzgrad eines RCT zu erreichen, kann aus statistischer Sicht eine Quasi-Baseline bei Woche 24 verwendet werden, die jedoch mit den Daten zu Woche 48 verglichen werden sollte, da danach eine teilweise Entblindung erfolgte. Die Nutzenbewertung kann nicht auf Basis des Vergleichs von den Woche24-Daten mit den Daten zu Woche 72 durchgeführt werden.

1.2 Rituximab – Berechnung der Gruppenunterschiede bei mittelwertbezogenen Endpunkten in der SUNRISE 3384g Studie (Kapitel 5.9.2)

Das IQWiG scheint zur Berechnung der Gruppenunterschiede aus der Studie U3384g (SUNRISE) bei mittelwertbezogenen Endpunkten nur die Differenzen der Endpunkte zu Studienende zwischen Rituximab+MTX und Placebo+MTX zu berücksichtigen. Es

scheint die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zu Studienbeginn (also nach 24 Wochen) außer Acht zu lassen. Dies betrifft die Endpunkte druckschmerzhaftes Gelenke, geschwollene Gelenke, Schmerz VAS 100mm, globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten VAS 100mm, Fatigue FACIT F sowie die SF 36 Summenscores für körperliche und psychische Gesundheit. Da die Baselinewerte nach der Randomisierung, also zur Woche 24, vorliegen, wäre ein solches Vorgehen aus unserer Sicht nicht nachvollziehbar.

Fazit:

Wir bitten deshalb das IQWiG, sein Vorgehen ausführlicher darzustellen.

1.3 Rituximab – Bewertung des Endpunktes SF-36 in der REFLEX-Studie (Kap. 5.9.2.6)

Das IQWiG kommt bei der Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene (siehe Tab. 292) zu dem Ergebnis, dass es „unklar“ sei, ob eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegt. Als Grund wird angeführt, dass die Ergebnisse des SF-36 nur dann ausgewertet werden sollten, wenn der HAQ statistisch signifikant ist.

Diese Bewertung ist unserer Meinung nach nicht zutreffend:

Die Auswertungsstrategie (Auswertung des SF-36 bei statistischer Signifikanz des HAQ) wurde a priori im statistischen Analyseplan (Statistical Analysis Plan, 31.05.2005, in: CSR REFLEX, S. 3074) festgelegt. Die Entscheidung, ob der SF-36 ausgewertet wird, fiel demnach unabhängig davon, wie die Ergebnisse für den SF-36 ausgefallen sind.

Fazit:

Es liegt keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Deshalb ist das hohe Verzerrungspotential ausschließlich auf die Unterschiede in den Abbruchraten zurückzuführen. Der Ablauf der Analyseschritte war vor Kenntnis der Ergebnisse definiert. Aus diesem Grund ist auch für diesen Endpunkt eine Sensitivitätsanalyse angezeigt.

1.4 Rituximab – Bewertung des Endpunktes SF-36 (Summenscore psychische Gesundheit) in der REFLEX- Studie (Kap. 5.9.2.6)

Das IQWiG sieht keinen Beleg für einen Nutzen von Rituximab bzgl. des SF-36 Summenscore psychische Gesundheit für Patienten ohne Vorbehandlung mit Rituximab (1). Für diesen Endpunkt liegt jedoch mindestens ein Anhaltspunkt vor.

Für den SF-36 Summenscore psychische Gesundheit liegt eine RCT (REFLEX) mit einem statistisch signifikanten Ergebnis zugunsten von Rituximab + MTX vor. Das IQWiG leitet daraus regelhaft einen Hinweis ab (2). Dieser Hinweis wird dann aufgrund des lt. IQWiG hohen endpunktbezogenen Verzerrungspotenzials im Einklang mit dem IQWiG-Methodenpapier zu einem Anhaltspunkt herabgestuft (2). Zusätzlich stuft das IQWiG den Anhaltspunkt nochmals zu „kein Beleg“ ab, da das IQWiG den Effekt (SMD [95%-KI]: 0,34 [0,16; 0,52]) als klinisch nicht relevant ansieht. Diese zweite Abstufung ist weder im IQWiG-Methodenpapier noch in der projektspezifischen Methodik dargestellt (1;2). Eine doppelte Abstufung zu „kein Beleg“ ist auch nicht gerechtfertigt. Aufgrund des statistisch signifikanten Ergebnisses zugunsten von Rituximab + MTX ergibt sich zumindest ein Anhaltspunkt. Laut IQWiG-Methodenpapier ergibt sich regelhaft für 1 RCT mit statistisch signifikantem Effekt und mäßiger Ergebnissicherheit ein Anhaltspunkt (2). Das vom IQWiG ermittelte hohe Verzerrungspotenzial und die Ansicht des IQWiG, dass ein irrelevanter Effekt nicht sicher ausgeschlossen werden kann, spiegeln sich beide in der mäßigen Ergebnissicherheit wider.

Bei der gebotenen Neueinstufung der Beleglage für den SF-36 Summenscore psychische Gesundheit sind auch die Erläuterungen der Kapitel 1.5 (Ableitung eines Belegs für 1 Studie (die REFLEX-Studie) im Ausnahmefall) und 1.3 (Notwendigkeit einer Sensitivitätsanalyse für das Verzerrungspotenzial des SF-36) zu berücksichtigen. Folglich ergibt sich für den SF-36 Summenscore psychische Gesundheit mindestens ein Anhaltspunkt für einen Nutzen von Rituximab.

Fazit:

Die doppelte Herabstufung des SF-36 Summenscore psychische Gesundheit zu „kein Beleg“ entspricht nicht dem IQWiG-Methodenpapier und ist nicht gerechtfertigt. Statt-

dessen ergibt sich für den SF-36 Summenscore psychische Gesundheit mindestens ein Anhaltspunkt für einen Nutzen von Rituximab.

1.5 Rituximab – Bewertung der Beleglage für die Studie REFLEX (Kapitel 5.9)

Das IQWiG räumt in Ausnahmefällen die Möglichkeit ein, einen Nutzenbeleg auf Basis einer Einzelstudie zu führen, wenn diese Studie besondere Anforderungen erfüllt (2). Die REFLEX-Studie erfüllt alle Kriterien der vom IQWiG zitierten Guidance der EMA (3). Damit ist auf Basis der REFLEX-Studie die Ableitung eines Nutzenbeleges möglich. Die nachfolgende Überprüfung der einzelnen Kriterien der EMA-Guidance bezieht sich auf die in der REFLEX-Studie untersuchten patientenrelevanten Endpunkte.

Die Kriterien der vom vom IQWiG zitierten EMA-Guidance (3) gliedern sich wie folgt. Da die Gewichtung der Kriterien seitens des IQWiG nicht bekannt ist, wurde im Folgenden von einer Gleichgewichtung ausgegangen.

1.5.1 Interne Validität

Die Anforderung der EMA lautet (3): *Es sollte keine Anzeichen für mögliche Verzerrung geben.*

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig (1;2;4), da es sich um einen adäquat geplanten, durchgeführten und ausgewerteten doppelblinden RCT handelt.

Die vom IQWiG durchgeführten Sensitivitätsanalysen zeigen die Robustheit der Ergebnisse (1). Damit ist die interne Validität gegeben, auch wenn das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial vom IQWiG zunächst als hoch bewertet wird. Für den SF-36 sind die Sensitivitätsanalysen noch angezeigt (siehe Kapitel 1.3).

1.5.2 Externe Validität

Die Anforderung der EMA lautet (3): *Die Studienpopulation soll für eine Übertragung auf die zu behandelnde Population geeignet sein.*

Die Rahmenbedingungen der Studie bilden die tatsächliche Versorgungsrealität Deutschlands angemessen ab. Die Behandlung wird auch im klinischen Alltag in der

Regel durch einen in der Diagnose und Behandlung der RA erfahrenen Arzt begonnen und in spezialisierten Rheumazentren durchgeführt.

Die Studienpopulation der klinischen Studien kann auf die Patientenpopulation, die im klinischen Alltag behandelt wird, extrapoliert werden. Ein Beleg dafür ist die Patientenpopulation des RABBIT-Registers, die einen Querschnitt über die Charakteristika der mit Rituximab behandelten Patienten wiedergibt.

Das RABBIT-Register umfasst sowohl Patienten, die eine Therapie mit Rituximab neu begonnen haben als auch solche, die schon länger mit RTX behandelt wurden. Daraus leitet sich ab, dass die Krankheitsaktivität der Patienten des Registers tendenziell unter der der Patienten in den klinischen Studien liegt.

Die Alters- und Geschlechterverteilung sowie die Art der Vorbehandlung und die Krankheitsdauer sind vergleichbar (5).

Vergleich der Baselinewerte RABBIT-Register vs. REFLEX-Studie

	RABBIT-Register	REFLEX-Studie
Total	N=1142	N=520
Females %	78.1	81
Years since diagnosis: mean	14.3	12
Global Health VAS: mean	6.2	6.89
Pain VAS: mean	6.2	6.41
DAS28: mean	5.5	6.9
28 Tender Joint Count: mean	10.3	nicht berichtet
28 Swollen Joint Count: mean	7.7	nicht berichtet
CRP: mean	19.4	37.2
ESR: mean	33.8	48
Other Previous Biologics %	87.2	100
Altersverteilung		
18 – 34:	4 %	Mean 52.2 years
35 – 44:	9 %	
45 – 54:	24 %	
55 – 64:	30 %	
65 – 74:	28 %	
75+	5 %	

Das RABBIT-Register

Die verwendeten Vergleichsdaten stammen aus dem deutschen Biologika-Register RABBIT (Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie), einer prospektiven Langzeitbeobachtung der Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Therapie mit Biologika bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) im Vergleich zu herkömmlicher Basistherapie. Zu Therapiebeginn sowie nach 3, 6, 12, 18, 24, 30, 36, 48 und 60 Monaten erfassen die behandelnden Rheumatologen die bisherigen medikamentösen Behandlungen und dokumentieren die aktuelle Therapie, Krankheitsaktivität sowie alle aufgetretenen unerwünschten Ereignisse oder Krankenhausaufenthalte, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang zwischen der Behandlung der RA und dem beobachteten Ereignis vermutet wird.

Einschlusskriterien [Kohorte 2 (Neueinschluss ab 2009)]

- gesicherte rheumatoide Arthritis (ACR-Kriterien 1987)
- Erkrankungsalter ab 16 Jahre
- Beginn einer neuen Therapie oder eines neuen Therapiezyklus mit einem in Deutschland zugelassenen Biologikum (auch Wiederbeginn des gleichen Präparates nach mindestens 3 Monaten Therapiepause) oder
- Beginn einer Basistherapie (nach mindestens einem DMARD-Versagen, parallel kein Biologikum)

1.5.3 Statistische Signifikanz

Die Anforderung der EMA lautet (3): *Normalerweise ist ein Grad der statistischen Signifikanz deutlich besser als das 5%-Niveau nötig.*

Der Grad der statistischen Signifikanz ist in der REFLEX-Studie bei fast allen Messinstrumenten weit besser als das übliche 5%-Niveau. Der Gruppenunterschied zwischen Rituximab und Placebo ist bei einem p-Wert $<0,0001$ für folgende Messinstrumente patientenrelevanter Endpunkte statistisch hoch signifikant: Schmerz VAS, Globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten, Anzahl geschwollener Gelenke (SJC), Anzahl druckschmerzhafter Gelenke (TJC), FACIT Fatigue Score, HAQ-DI, Summenscore „körperliche Gesundheit“ des SF-36. Für den Summenscore „psychische Gesundheit“ des SF-36 ist der p-Wert 0,0002 (4). Das Remissionskriterium DAS28 $<$

2,6 ist statistisch signifikant zugunsten von Rituximab; ein p-Wert dazu ist nicht angegeben. Zusätzlich zum statistisch signifikanten Vorteil bzgl. dem Nutzen ist der Unterschied zwischen Rituximab und Placebo für die 5 relevanten Kategorien von UEs (Gesamtrate UEs; schwerwiegende UEs, Therapieabbruch wegen UEs, Zahl der Infektionen und Zahl der schwerwiegenden Infektionen) statistisch nicht signifikant (1;4).

1.5.4 Klinische Relevanz

Die Anforderung der EMA lautet (3): *Der Effekt muss groß genug sein um klinisch relevant zu sein.*

Die klinische Relevanz der Ergebnisse soll gemäß dem IQWiG-Methodenpapier primär auf Basis validierter (bzw. etablierter) (Ir-)Relevanzkriterien für die jeweilige Skala durchgeführt werden:

Auf Patientenebene:

- Bei der Betrachtung von Responderanalysen soll ein validiertes bzw. etabliertes Responsekriterium angewendet werden.

Auf Populationsebene:

- Liegen (Ir-) Relevanzkriterien nicht vor, soll bei der Prüfung der SMD auf die generischen Irrelevanzschwelle Hedges' g von 0,2 SMD zurückgegriffen werden (2).

Für die DAS28-Remission ($\text{DAS28} < 2,6$) und den HAQ-DI liegen entsprechende Responderanalysen mit statistisch signifikanten Ergebnissen zugunsten von Rituximab vor (1;4). Daher sind die Ergebnisse auch klinisch relevant.

Die Ergebnisse für folgende Messinstrumente patientenrelevanter Endpunkte wurden auf Populationsebene mittels der generischen Irrelevanzschwelle Hedges' g von 0,2 SMD geprüft (1;4): FACIT Fatigue Score, Schmerz VAS, Globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten, Anzahl geschwollener Gelenke (SJC), Anzahl druckschmerzhafter Gelenke (TJC), Summenscore „körperliche Gesundheit“ des SF-36.

1.5.5 Datenqualität

Im CSR verweist Roche zur Sicherstellung der Datenqualität auf eine für die Wahrung der Datengüte in klinischen Studien verfassten SOP (4).

Diese SOP nimmt wiederum Bezug auf die *ICH E-6-Guidelines for Good Clinical Practice*, die zur Sicherstellung der Datenqualität in klinischen Studien SOPs empfiehlt (6).

Durch das Vorhalten einer SOP, die sich an den Forderungen der *ICH E-6-Guidelines for good clinical practice* orientiert, hat Roche alle Vorkehrungen getroffen, um eine maximale Datenqualität zu erzielen.

1.5.6 Interne Konsistenz

Die Anforderung der EMA lautet (3):

1. *Ähnliche Effekte zeigen sich in verschiedenen vordefinierten Subgruppen.*
2. *Alle relevanten Endpunkte haben ähnliche Ergebnisse.*

Es wurden Subgruppenanalysen bezüglich der Anzahl der vorangegangenen TNF-alpha-Inhibitor-Therapien (1 vs. 2 oder mehr), des Rheumafaktor(RF)-Status und der Region für den ACR20-Response durchgeführt. Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine TNF-alpha-Inhibitor-Therapie hatten einen etwas besseren ACR20-Response als Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf zwei oder mehr TNF-alpha-Inhibitor-Therapien, sowohl in der Placebo- als auch in der Rituximab-Gruppe (4). Sowohl bei RF-positiven als auch bei RF-negativen Patienten ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Rituximab + MTX gegenüber Placebo + MTX (4). Sowohl bei US-Patienten als auch bei nicht-US-Patienten ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Rituximab + MTX gegenüber Placebo + MTX (4). Zusammengefasst zeigen sich in zwei von drei Subgruppenanalysen ähnliche Effekte in den Subgruppen.

Zusätzlich sind die Ergebnisse aller Messinstrumente für die patientenrelevanten Endpunkte zum Nutzen statistisch signifikant zugunsten von Rituximab (siehe „statistische Signifikanz“). D.h. der Vorteil von Rituximab wird konsistent über alle Messinstrumente hinweg gezeigt.

1.5.7 Effekte der Studienzentren

Die Anforderung der EMA lautet (3): *Keines der Studienzentren soll die Gesamtergebnisse dominieren, weder hinsichtlich der Anzahl der Patienten noch hinsichtlich der Effektgröße.*

Liegen in einer Studie viele kleine Zentren vor (durchschnittliche Patientenzahl pro Zentrum: 5, Anzahl und Anteil von Zentren mit $n=1$: 12(11%), Anzahl und Anteil von Zentren mit $n\leq 5$: 83 (73%), siehe CSR REFLEX S. 3148ff.) dann sollten diese für die Analyse gepoolt werden, um die Varianz nicht aufzublähen. In dieser Studie wurden deshalb alle Zentren zu übergeordneten regionalen Einheiten gepoolt, da auch das länderweise poolen teilweise zu Einheiten mit weniger als 5 Patienten pro Behandlungsarm führte. Infolge dessen ergaben sich die folgenden regionalen Einheiten: Non-US ($n=211$) und US ($n=288$).

1.5.8 Hypothesen-Plausibilität

Die Anforderung der EMA lautet (3): *Die getestete Hypothese ist plausibel.*

Die Studie wurde zum Nachweis der Verschiedenheit zwischen der Rituximab- und der Placebo-Gruppe angelegt. In einem vorangegangenen RCT war zuvor ein Unterschied zwischen der Rituximab- und der Placebogruppe bzgl. der ACR20-Response-Rate gezeigt worden (4). Die Hypothese ist somit medizinisch wie auch bezogen auf die bisherige Datenlage plausibel.

Die statistische Umsetzung beschrieb in der Nullhypothese Rituximab als gleichwertig zu Placebo. Es gab eine zweiseitige Alternativhypothese. Dementsprechend erfolgte die Prüfung der Hypothese auf Basis eines 2-seitigen Signifikanz-Tests auf 5%-Niveau.

Die statistische Umsetzung der medizinischen Hypothese ist plausibel.

1.5.9 Fazit:

Die REFLEX-Studie erfüllt die vom IQWiG mit Verweis auf die EMA geforderten Anforderungen an eine Studie zur Ableitung eines Nutzenbelegs. Folglich ermöglicht die

REFLEX-Studie die Herleitung von Belegen für den Nutzen von Rituximab + MTX bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine TNF-alpha-Inhibitor-Therapie.

1.6 Tocilizumab – Bewertung des Nebenwirkungspotentials (Kapitel 5.10.2.8)

Das IQWiG beschreibt in der Nutzenbewertung für den Komplex „Unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ insgesamt fünf Endpunkte. Für die Bewertung dieser Endpunkte wurde eine ausschließlich quantitative Methodik verwendet.

Dieser rein quantitative Ansatz zur Bewertung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen erscheint zwar methodisch gerechtfertigt, wird der Safety-Thematik insgesamt aber nicht gerecht. Zusätzlich sollte eine qualitative Bewertung der Nebenwirkungen im Hinblick auf Identifizierbarkeit, Therapierbarkeit und Reversibilität erfolgen.

Dies würde zeigen, dass die bei Tocilizumab auftretenden Nebenwirkungen durch die in der Fachinformation genannten Maßnahmen gut beherrschbar sind. Die bisher vorliegenden Langzeitdaten zeigen, dass die Wirkung von Tocilizumab bei insgesamt guter Verträglichkeit im Verlauf anhält (7;8).

Desweiteren sollte berücksichtigt werden, dass die vom IQWiG selektierten, randomisierten Studien (ROSE, OPTION, LITHE und TOWARD) lediglich eine Teilmenge der insgesamt für Tocilizumab erhobenen Sicherheitsdaten widerspiegeln. Je nach verwendeter Studienauswahl kann die Bewertung des Sicherheitsprofils für Biologika zum Teil erheblich von den im IQWiG-Berichtsplan dargestellten Metaanalysen abweichen. Ein Beispiel hierfür ist der Cochrane Review (9). Hier wurden auch andere randomisierte Studien für Tocilizumab (RADIATE, OPTION, TORWARD, AMBITON, CHARISMA und die STREAM-Studie als Langzeitbeobachtungsstudie) berücksichtigt.

Um eine vollständige Sicherheitsbewertung von Biologika bei der RA durchzuführen, sollten möglichst alle verfügbaren Daten berücksichtigt werden. Eine Einschränkung auf selektierte Studiendaten kann allenfalls eine Aussage über das in diesen Studien untersuchte Patientenkollektiv machen. Es erlaubt aber keine Übertragung der Sicherheitslage auf das gesamte Spektrum der Tocilizumab-Anwendung in der RA und ermöglicht insbesondere keine Aussagen über die Langzeitanwendung von Tocilizumab

bei einer chronischen Erkrankung wie der rheumatoiden Arthritis. Solche Daten können nur durch die zusätzliche Berücksichtigung von Registerdaten (wie dem deutschen RABBIT-Register) oder aus nicht-interventionellen Studien (z.B. Anwendungsbeobachtungen) extrahiert werden (10).

1.7 Tocilizumab – Bewertung der Beleglage für die Studie RADIATE (Kapitel 5.10)

Das IQWiG räumt in Ausnahmefällen die Möglichkeit ein, einen Nutzenbeleg auf Basis einer Einzelstudie zu führen, wenn diese Studie besondere Anforderungen erfüllt (2). Die RADIATE-Studie erfüllt alle Kriterien der vom IQWiG zitierten Guidance der EMA (3). Damit ist auf Basis der RADIATE-Studie die Ableitung eines Nutzenbeleges möglich. Die nachfolgende Überprüfung der einzelnen Kriterien der EMA-Guidance bezieht sich auf die in der RADIATE-Studie untersuchten patientenrelevanten Endpunkte.

Die Kriterien der vom vom IQWiG zitierten EMA-Guidance (3) gliedern sich wie folgt. Da die Gewichtung der Kriterien seitens des IQWiG nicht bekannt ist, wurde im Folgenden von einer Gleichgewichtung ausgegangen.

1.7.1 Interne Validität

Die Anforderung der EMA lautet (3): *Es sollte keine Anzeichen für mögliche Verzerrung geben.*

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig (1;2;11), da es sich um einen adäquat geplanten, durchgeführten und ausgewerteten doppelblinden RCT handelt.

Die vom IQWiG durchgeführten Sensitivitätsanalysen zeigen die Robustheit der Ergebnisse (1). Damit ist die interne Validität gegeben, auch wenn das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial vom IQWiG zunächst als hoch bewertet wird.

1.7.2 Externe Validität

Die Anforderung der EMA lautet (3): *Die Studienpopulation soll für eine Übertragung auf die zu behandelnde Population geeignet sein*

Die Rahmenbedingungen der Studie bilden die tatsächliche Versorgungsrealität Deutschlands angemessen ab. Die Behandlung wird auch im klinischen Alltag in der Regel durch einen in der Diagnose und Behandlung der RA erfahrenen Arzt begonnen und in spezialisierten Rheumazentren durchgeführt.

Die Studienpopulation der klinischen Studien kann auf die Patientenpopulation, die im klinischen Alltag behandelt wird, extrapoliert werden. Ein Beleg dafür ist die Patientenpopulation des RABBIT-Registers, die einen Querschnitt über die Charakteristika der mit Tocilizumab behandelten Patienten wiedergibt.

Das RABBIT-Register umfasst sowohl Patienten, die eine Therapie mit Tocilizumab neu begonnen haben als auch solche, die schon länger mit TCZ behandelt wurden. Daraus leitet sich ab, dass die Krankheitsaktivität der Patienten des Registers tendenziell unter der der Patienten in den klinischen Studien liegt.

Die Alters- und Geschlechterverteilung sowie die Art der Vorbehandlung und die Krankheitsdauer sind vergleichbar (12).

Vergleich der Baselinewerte RABBIT-Register vs. RADIATE-Studie

	RABBIT-Register	RADIATE- Study
Total	N=421	N=499
Females	79 %	84 %
Years since diagnosis: mean	11.4	12.59
Global Health VAS: mean	6.2	7.02
Pain VAS: mean	6.2	6.47
DAS28: mean	5.5	6.79
28 Tender Joint Count: mean	10.6	nicht berichtet
28 Swollen Joint Count: mean	7.6	nicht berichtet
CRP: mean	18.2	27.9
ESR: mean	33.8	49.1
Other Previous Biologics	70.8%	100%
Altersverteilung		
18 – 34:	5 %	Mean 53.9 years
35 – 44:	14 %	
45 – 54:	22 %	
55 – 64:	28 %	
65 – 74:	24 %	
75+	8 %	

Das RABBIT-Register

Die verwendeten Vergleichsdaten stammen aus dem deutschen Biologika-Register RABBIT (siehe Kapitel 1.5.2).

1.7.3 Statistische Signifikanz

Die Anforderung der EMA lautet (3): *Normalerweise ist ein Grad der statistischen Signifikanz deutlich besser als das 5%-Niveau nötig.*

Der Grad der statistischen Signifikanz ist in der RADIATE-Studie bei fast allen Messinstrumenten weit besser als das übliche 5%-Niveau. Der Gruppenunterschied zwischen Tocilizumab und Placebo ist bei einem p-Wert $< 0,0001$ für folgende Messinstrumente patientenrelevanter Endpunkte statistisch hoch signifikant (11): DAS28 $< 2,6$, Schmerz VAS, Globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten, Anzahl geschwollener Gelenke (SJC), Anzahl druckschmerzhafter Gelenke (TJC), FACIT Fatigue Score, HAQ-DI, Summenscore „körperliche Gesundheit“ des SF-36 (Nachauswertung für ITT-Population mit LOCF). Für den Summenscore „psychische Gesundheit“ des SF-36 ist der p-Wert 0,03 (Nachauswertung für ITT-Population mit LOCF). Zusätzlich zum statistisch signifikanten Vorteil bzgl. dem Nutzen ist der Unterschied zwischen Tocilizumab und Placebo für die 5 relevanten UEs (Gesamtrate UEs; schwerwiegende UEs, Therapieabbruch wegen UEs, Zahl der Infektionen und Zahl der schwerwiegenden Infektionen) statistisch nicht signifikant (1;11).

1.7.4 Klinische Relevanz

Die Anforderung der EMA lautet (3): *Der Effekt muss groß genug sein um klinisch relevant zu sein.*

Die klinische Relevanz der Ergebnisse wird entsprechend dem IQWiG-Methodenpapier bewertet (2).

Für den DAS28 (DAS28 $< 2,6$) liegt eine geeignete Responderanalyse mit statistisch signifikanten Ergebnissen zugunsten von Tocilizumab vor (1;11). Daher sind die Ergebnisse auch klinisch relevant.

Die Ergebnisse für folgende Messinstrumente patientenrelevanter Endpunkte auf Populationsebene wurden mittels der generischen Irrelevanzschwelle Hedges' g von 0,2 SMD geprüft (1;11): FACIT Fatigue Score, Schmerz VAS, Globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten, Anzahl geschwollener Gelenke (SJC), Anzahl

druckschmerzhafter Gelenke (TJC), HAQ-DI, Summenscore „körperliche Gesundheit“ des SF-36 (Nachauswertung für ITT-Population mit LOCF, siehe Kap. 3.2).

1.7.5 Datenqualität

Im CSR verweist Roche zur Sicherstellung der Datenqualität auf eine für die Wahrung der Datengüte in klinischen Studien verfassten SOP (11).

Diese SOP nimmt wiederum Bezug auf die ICH E-6-Guidelines for good clinical practice, die zur Sicherstellung der Datenqualität in klinischen Studien SOPs empfiehlt (6).

Durch das Vorhalten einer SOP, die sich an den Forderungen der ICH E-6-Guidelines for good clinical practice orientiert, hat Roche alle Vorkehrungen getroffen um eine maximale Datenqualität zu erzielen.

1.7.6 Interne Konsistenz

Die Anforderung der EMA lautet (3):

- 1. Ähnliche Effekte zeigen sich in verschiedenen vordefinierten Subgruppen.*
- 2. Alle relevanten Endpunkte haben ähnliche Ergebnisse.*

In der RADIATE-Studie wurden keine Subgruppenanalysen zu den Wirksamkeitsparametern durchgeführt. Allerdings wurde der mögliche Einfluss der Patientencharakteristika zu Studienbeginn auf die Wahrscheinlichkeit für einen ACR20-, ACR50- und ACR70-Response nach 24 Wochen mittels logistischer Regression untersucht. Die folgenden Patientencharakteristika wurden betrachtet: geographische Region ((Kanada, USA) (Mexiko) (Australien) (9 europäische Länder)), Alter, Geschlecht, Körpergewicht, Ethnizität, Rasse, Raucherstatus, CRP zu Studienbeginn, Krankheitsdauer, Rheumafaktorstatus, letzte vorangegangene TNF-alpha-Inhibitor-Therapie und Anzahl der Kombination von TNF-alpha-Inhibitor-Therapien, die wegen unzureichender Wirksamkeit oder Toxizität abgebrochen wurden. Für die Analyse wurde die ITT-Population herangezogen. Für den ACR20-Response war nur der Interaktionsterm Behandlung und Ethnizität signifikant auf dem 10%-Niveau. Für alle übrigen Patientencharakteristika für den ACR20-Response sowie für alle Patientencharakteristika für den ACR50- und ACR70-Response gab es keine Interaktion mit der Behandlung (11). Folglich haben die

untersuchten Patientencharakteristika keinen Einfluss auf den ACR20-, ACR50- und ACR70-Response. Die interne Konsistenz des Effekts bezüglich der unterschiedlichen Patientencharakteristika ist gegeben.

Das Auftreten unerwünschter Ereignisse war nicht offensichtlich unterschiedlich zwischen den betrachteten Subgruppen (Subgruppen für Alter, Geschlecht, Body mass index (BMI), Körpergewicht, Rasse und geographische Region) (11).

Zusätzlich sind die Ergebnisse aller Messinstrumente für die patientenrelevante Endpunkte zum Nutzen statistisch signifikant zugunsten von Tocilizumab (siehe „statistische Signifikanz“). D.h. der Vorteil von Tocilizumab wird konsistent über alle Messinstrumente hinweg gezeigt.

1.7.7 Effekte der Studienzentren

Die Anforderung der EMA lautet (3): *Keines der Studienzentren soll die Gesamtergebnisse dominieren, weder hinsichtlich der Anzahl der Patienten noch hinsichtlich der Effektgröße.*

Liegen in einer Studie viele kleine Zentren vor (durchschnittliche Patientenzahl pro Zentrum: 4, Anzahl und Anteil von Zentren mit $n=1$: 26(20%), Anzahl und Anteil von Zentren mit $n\leq 4$: 83 (65%), siehe CSR RADIATE S. 5876ff.) dann sollten diese für die Analyse gepoolt werden, um die Varianz nicht aufzublähen. In dieser Studie wurden deshalb alle Zentren zu übergeordneten regionalen Einheiten gepoolt, da auch das länderweise poolen teilweise zu Einheiten mit weniger als 4 Patienten pro Behandlungsarm führte. Infolge dessen ergaben sich die folgenden regionalen Einheiten: Nordamerika, Südamerika, Europa und *rest of world*. Zudem zeigen Subgruppen-Analysen für das Merkmal „geographische Region“ keine Unterschiede in den ACR20-, ACR50- und ACR70-Response-Ergebnissen (siehe „interne Konsistenz“).

1.7.8 Hypothesen-Plausibilität

Die Anforderung der EMA lautet (3): *Die getestete Hypothese ist plausibel.*

Die Studie wurde zum Nachweis der Verschiedenheit zwischen der Tocilizumab- und der Placebogruppe angelegt. In einer Phase-II-Studie war zuvor ein Unterschied zwischen der Tocilizumab- und der Placebogruppe bzgl. der ACR20-Response-Rate ge-

zeigt worden (11). Die Hypothese ist somit medizinisch wie auch bezogen auf die bisherige Datenlage plausibel.

Die statistische Umsetzung beschrieb in der Nullhypothese Tocilizumab als gleichwertig zu Placebo. Es gab eine zweiseitige Alternativhypothese. Dementsprechend erfolgte die Prüfung der Hypothese auf Basis eines 2-seitigen Signifikanztestes auf 5%-Niveau.

Die statistische Umsetzung der medizinischen Hypothese ist plausibel.

1.7.9 Fazit

Die RADIATE-Studie erfüllt die vom IQWiG mit Verweis auf die EMA geforderten Anforderungen an eine Einzelstudie zur Ableitung eines Nutzenbelegs. Folglich ermöglicht die RADIATE-Studie die Herleitung von Belegen für den Nutzen von Tocilizumab + MTX bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine TNF-alpha-Inhibitor-Therapie.

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

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

3.1 Tocilizumab – Veröffentlichungen zu LITHE und ROSE (Kapitel 6.1.4)

Zu den Studien LITHE und ROSE liegen – entgegen der Behauptung des IQWiG (S. 542) – bereits publizierte Daten vor:

Publikationen zur Studie LITHE

Die LITHE-Studie (52 Wochen) wurde im Dezember 2004 gestartet und im Februar 2008 abgeschlossen. Die Endergebnisse lagen als Clinical Study Report im Juni 2008 vor. Die erste Vollpublikation zu den 52 Wochen-Daten wurde im März 2011 final publiziert (13). Ein Manuskript zu den Ergebnissen der Langzeitstudie (104 Wochen) wurde Anfang 2012 beim *J Rheumatology* eingereicht (14).

Publikationen zur Studie ROSE

Die ROSE-Studie wurde 2007 gestartet und im Juni 2009 abgeschlossen. Die Endergebnisse lagen als Clinical Study Report im Juni 2010 vor. Die erste Vollpublikation lag online im September 2011 (15) vor und wurde im Februar 2012 final publiziert. Ein weiteres Manuskript wurde Anfang 2012 bei *Clin Exp Rheum* eingereicht (16).

3.2 Tocilizumab - Nachauswertung des Endpunktes SF-36 (Kapitel 5.1.2.4)

Im Vorbericht wird auf Seite 38 festgestellt, dass die am 21.12.2011 von uns übermittelten Nachauswertungen (SF-36 für die Studien OPTION, LITHE und RADIATE) auf

Grund des fortgeschritten Projektablaufes nicht mehr berücksichtigt werden konnten.
Wir bitten Sie, dass diese Nachauswertungen im Abschlussbericht berücksichtigt werden.

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

4.1 Patientenrelevanz der radiographischen Progression (Kapitel 6.1.6)

Wir sind der Auffassung, dass die radiographische Progression einen validierten, patientenrelevanten Endpunkt für die Bestimmung der strukturellen Gelenkschädigungen darstellt.

Im Rahmen der Anhörung zum Berichtsplan wurde bereits auf die Arbeit von Bruynes-teyn (17) verwiesen, in der eine Veränderungen von 5 Einheiten des modifizierten Total Sharp-Scores (mTSS) als MCID hergeleitet wird. Van der Heijde (18) zeigen, dass radiographische Progression mit einer Verschlechterung des körperlichen Funktionsstatus einhergeht. Zudem war die radiografische Progression unabhängig von der Krankheitsaktivität. Die Auswertung bestätigte die Ansicht, dass selbst geringe durchschnittliche Veränderungen der radiographischen Progression einen messbaren Einfluss auf die Behinderung haben. Kavanaugh et al. (2004) wiesen einen Zusammenhang zwischen radiographischer Progression und Arbeitsunfähigkeit nach (19).

Eine aktuelle Publikation bestätigt diesen Zusammenhang. In einer Studie über 8 Jahre weisen van den Broek et al. (2012) nach, dass Patienten mit einer raschen radiologischen Progression einen schlechteren körperlichen Funktionsstatus aufweisen, bestimmt auf der Grundlage einer MCID des HAQ-ID von 0,21. Zudem war eine rasche radiologische Progression mit einer Progression der Gelenkzerstörung (≥ 25 Punkte im Sharp/van der Heijde Score) assoziiert (Jahr 1 - 8: OR 4,6) (20).

Fazit:

Die radiographische Progression sollte als validierter, patientenrelevanter Endpunkt für die Bestimmung der strukturellen Gelenkschädigungen herangezogen werden.

4.2 Nicht-vergleichender Charakter der Nutzenbewertung

(Kapitel 6.1.1)

Wir teilen die Auffassung des IQWiGs (siehe Seite 540 des Vorberichtes), dass auf Grundlage der verfügbaren Evidenz keine quantitativ vergleichenden Aussagen zwischen den Wirkstoffen möglich sind.

Literaturverzeichnis

(1) IQWiG. Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie bei der rheumatoiden Arthritis. Vorbericht A10-01 (Version 1.0). Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2012 Available from: URL: https://www.iqwig.de/download/A10-01_Vorbericht_Biologika-Zweitlinientherapie-bei-rheumatoider-Arthritis.pdf

(2) IQWiG. Allgemeine Methoden; Version 4.0. https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf 2011 September 23 [cited 2011 Sep 29];

(3) European Medicines Agency (EMA). Points to consider on application with: 1. meta-analyses; 2. one pivotal study (CPMP/EWP/2330/99). European Medicines Agency 2001 May 31 [cited 2010 Sep 30]; Available from: URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003657.pdf

(4) Roche. Clinical Study Report WA17042. Research Report 1017589. Data on file. 2011.

(5) RABBIT-Register. K2 9th German Report Rituximab 31 01 2012 (Demographics und Baseline). 2012.

(6) European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E6 - Guideline for Good Clinical Practice. European Medicines Agency 2002 July [cited 2010 Sep 30]; Available from: URL: http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002874.pdf

(7) Alten R. Tocilizumab: a novel humanized anti-interleukin 6 receptor antibody for the treatment of patients with rheumatoid arthritis. Ther Adv Musculoskel Dis 2011;3(3):133-49.

(8) Schiff MH, Kremer JM, Jahreis A, Vernon E, Isaacs JD, van Vollenhoven RF. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. Arthritis Res Ther 2011;13(5):R141.

- (9) Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong GE, Maxwell L, Macdonald JK, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(5):CD008794.
- (10) Bannwarth B, Richez C. Clinical safety of tocilizumab in rheumatoid arthritis. *Expert Opin Drug Saf* 2010;10(1):123-31.
- (11) Roche. Clinical Study Report WA18062. Research Report 1025583. Data on file. 2011.
- (12) RABBIT-Register. K2 9th German Report Tocilizumab 31 01 2012 (Demographics und Baseline). 2012.
- (13) Kremer JM, Blanco R, Brzosko M, Burgos-Vargas R, Halland AM, Vernon E, et al. Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate: results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structural joint damage at one year. *Arthritis Rheum* 2011 Mar;63(3):609-21.
- (14) Fleischmann R, Halland AM, Brzosko M, Burgos-Vargas R, Mela C, Vernon E, et al. Tocilizumab Inhibits structural joint damage in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: LITHE Study 2-year results. *Eingereichtes Manuskript*. 2012.
- (15) Yazici Y, Curtis JR, Ince A, Baraf H, Malamet RL, Teng LL, et al. Efficacy of tocilizumab in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and a previous inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the ROSE study. *Ann Rheum Dis* 2012 Feb;71(2):198-205.
- (16) Yazici Y, Curtis J, Ince A, Baraf H, Lepley D, Devenport J, et al. Early effects of tocilizumab in the treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis: A 1-week substudy of a randomised controlled trial (Rapid Onset and Systemic Efficacy [ROSE] study). *Eingereichtes Manuskript*. 2012.
- (17) Bruynesteyn K, van der Heijde D, Boers M, et al. Determination of the Minimal Clinically Important Difference in Rheumatoid Arthritis Joint Damage of the Sharp/van der Heijde and Larsen/Scott Scoring Methods by Clinical Experts and Comparison With the Smallest Detectable Difference. *Arthritis & Rheumatism* 2002;46(4):913-20.

(18) van der Heijde D, Klareskog L, Landewe R, Bruyn GA, Cantagrel A, Durez P, et al. Disease remission and sustained halting of radiographic progression with combination etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007 Dec;56(12):3928-39.

(19) Kavanaugh A, Han C, Bala M. Functional status and radiographic joint damage are associated with health economic outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004 May;31(5):849-55.

(20) van den Broek M, Dirven L, de Vries-Bouwstra JK, Dehpoor AJ, Goekoop-Ruiterman YP, Gerards AH, et al. Rapid radiological progression in the first year of early rheumatoid arthritis is predictive of disability and joint damage progression during 8 years of follow-up. *Ann Rheum Dis* 2012 Apr 24.

Anhang A – Anmerkungen zur Datendarstellung

Wir bitten das IQWiG, die nachfolgend genannten Punkte bezüglich der Datendarstellung zu überprüfen.

<i>Studie / Kriterium</i>	<i>Stelle im Vorbericht</i>	<i>Kommentar</i>
WA17823 (LITHE) / Vollständiger Studienbericht [144]	Tabelle 32, S. 38 Tabelle 43, S.43	Wir bitten die Quellenangabe [144] zu prüfen. Das IQWiG nennt den CSR Nr. 1026620 über 24 Wochen als Quelle. Im folgenden werden Daten von 52 Wochen aus CSR Nr. 1029115 verwendet.
Tocilizumab Studien / Anzahl ausgeschlossene Studien	S. 541: „Insgesamt wurden 25 Studien alleine aufgrund des Zulassungsstatus ausgeschlossen ([...] Tocilizumab: n = 5).“	Wir bitten zu prüfen, ob lt. Anhang F die Anzahl für Tocilizumab "n=3" beträgt.
WA17042 (REFLEX) / Anzahl randomisierter Patienten	Tab. 276 Tab. 277	Wir bitten die Anzahl randomisierter Patienten der Rituximab Gruppe zu prüfen: sie wird unterschiedlich dargestellt.
WA17823 (LITHE) / Patientenrelevanter Endpunkt	S. 417	Es müsste heißen: "Nur eine Studie (WA17823) hatte einen <i>primären</i> patientenrelevanten Endpunkt."

A 1.11 Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Autoren:

Eckerle, Susan

Oltrogge, Jens

Spannagel, Uwe

Stellungnahme der Swedish Orphan Biovitrum GmbH (SOBI), 63225 Langen, Tochtergesellschaft der Zulassungsinhaberin Swedish Orphan Biovitrum AB, SE-11276 Stockholm, des Arzneimittels *Kineret® 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze* – nachfolgend Kineret® genannt - zum Vorbericht A10-01 (Version 1.0) vom 19.06.2012 – Biologika – Zweitlinientherapie bei rheumatoider Arthritis

Das IQWiG bewertete in o.g. Vorbericht neun biotechnologisch hergestellte Arzneimittel für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis, bei denen eine Vorbehandlung versagt hatte [IQWiG 2012]. Dabei handelt es sich um sog. erkrankungsmodifizierende Antirheumatika (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, DMARD), die über unterschiedliche Wirkungsmechanismen direkt in den Entzündungsprozess der Erkrankung eingreifen.

Dabei selektiert das IQWiG lediglich zwei randomisierte, kontrollierte Studien mit Kineret® heraus, die bei der nachfolgenden Nutzenbewertung berücksichtigt wurden [IQWiG 2012, Cohen 2004, Study 990145, 2002, Fleischmann 2003, Study 990757, 2000].

Wir unterstützen dabei grundsätzlich die Einschätzung des IQWiG, dass es Hinweise für einen Nutzen von Kineret® in diesem Indikationsgebiet hinsichtlich bestimmter Zielkriterien gibt, während keine Belege, Hinweise oder Anhaltspunkte für einen schädigenden Einfluss von Kineret® vorliegen.

Dennoch bedarf aus unserer Sicht der o.g. Vorbericht einer Kommentierung bzw. einer Revision aufgrund der Sachlage, die im Folgenden begründet wird und in einen allgemeinen und speziellen Teil aufgliedert ist.

I. Allgemeiner Teil:

1) Auswahl der Endpunkte

Wir teilen die bereits von der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) vorgetragene Kritik, dass die vom IQWiG festgelegten Zielgrößen und deren Operationalisierung in patientenrelevante Endpunkte (siehe Tab. 14, Seite 17; IQWiG 2012) bei dem Krankheitsbild der rheumatoiden Arthritis nicht sachgerecht ist [Braun 2011]. Aus unserer Sicht müssten zumindest die ACR50 bzw. ACR70 Response-Kriterien als Zielgrößen für den patientenrelevanten Endpunkt: *Remission* – wie auch von der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) angemerkt– berücksichtigt werden [Braun 2011]. Dies entspricht auch dem internationalen Standard der evidenzbasierten Medizin [Alivernini 2009] und den Vorgaben der europäischen Zulassungsbehörden [CPMP 2003, EMA 2011].

2) Irrelevanz-Schwellen

Auch hier teilen wir die Sorge der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh), dass durch die im IQWiG-Methodenpapier (Version 4.0 vom 23.09.2011) festgelegte und durchgeführte Verknüpfung der Irrelevanzschwelle (0,2) mit den oberen Konfidenzintervallen [IQWiG 2011] eine unzureichende Power für die Endpunkte vorhanden ist, die zu einem erhöhten β -Fehler führt, so dass ein wirksames Arzneimittel als nicht wirksam erkannt werden kann [Braun 2011]. Dies wird für die entsprechenden patientenrelevanten Endpunkte im speziellen Teil ausgeführt.

3) Wirkmechanismus von Kineret®: Interleukin-1-Rezeptor-Inhibitor

Kineret® hat zwar den ATC-Code: L04AC03 Immunsuppressiva, Interleukin-Inhibitoren. Seine biologische Wirksamkeit entfaltet Kineret® jedoch dadurch, dass es kompetitiv an den Interleukin-1 Typ I Rezeptor bindet und dadurch die biologische Aktivität von Interleukin-1 α und Interleukin-1 β hemmt. Aufgrund des pharmakologischen Wirkungsmechanismus wäre daher die Bezeichnung Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist zutreffender als Interleukin-1-Inhibitor (Seite 3) [FI Kineret® 2011, EMA 2004]. Kineret® unterscheidet sich damit hinsichtlich des Wirkungsmechanismus und des Wirksamkeits-/Verträglichkeitsprofils deutlich von z.B. den Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF- α)-Inhibitoren wie Adalimumab (Humira®) mit dem ATC-Code: L04AB04, so dass eine patientenindividuelle Therapieentscheidung erfolgen kann.

II. Spezieller Teil:

1) Stellenwert von ACR-Response-Kriterien

Das IQWiG identifiziert als Zielparame ter für die Operationalisierung des patienten-relevanten Endpunkts *Remission* das American-College-of Rheumatology (ACR)-Responder-Kriterium: ACR100, den sie in Anhang E richtigerweise wie folgt definiert (siehe S. 906, Vorbericht A10-01):

Das Instrument des ACR setzt sich aus den folgenden Parametern zusammen:

- ☐ Verbesserung in der Anzahl schmerzhafter Gelenke
- ☐ Verbesserung in der Anzahl geschwollener Gelenke

Bei mindestens 3 der folgenden 5 Parameter muss es zu einer Verbesserung gekommen sein:

- ☐ Globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Arzt
- ☐ Globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten
- ☐ Schmerzbeurteilung durch den Patienten (mittels VAS)
- ☐ Einschätzung des körperlichen Funktionsstatus durch den Patienten
- ☐ Akut Phase Proteine (CRP / BSG)

Beim ACR100 muss die oben genannte Verbesserung 100 % betragen.

Quelle: [IQWiG 2012]

Es bleibt unklar und wissenschaftlich nicht begründet, warum das IQWiG ausschließlich ACR 100 als Response-Kriterium festlegt und nicht auch die Response-Kriterien von ACR20, 50 und 70, die von den Zulassungsbehörden in ihren aktuellen Guidelines als für die Überprüfung der Wirksamkeit geeignete Messinstrumenten angesehen werden [CPMP 2003, EMA 2011] und daher in Zulassungsstudien oft als primärer bzw. sekundäre Wirksamkeitsparameter definiert waren [Study 990145, 2002].

Die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) hat in ihrer aktuellen Publikation zum Berichtsplan des IQWiG ausdrücklich darauf hingewiesen, dass bei einer chronisch-progressiven verlaufenden entzündlich-rheumatischen Erkrankung die Response-Kriterien wie ACR50 oder ACR70 oder DAS28 das Gesamtbild der Erkrankung und damit den patientenrelevanten Nutzen wesentlich besser abbilden als unspezifische Parameter wie Schmerz, Erschöpfung und Morgensteifigkeit [Braun 2011].

Diese ACR-Response-Kriterien haben vor allem deshalb eine große Relevanz, weil dabei sowohl Selbsteinschätzung des Patienten über seinen Gesundheitszustand wie auch die Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Arzt in der Interaktion mit dem Patienten bei der Beurteilung schmerzhafter oder geschwollener Gelenke Berücksichtigung finden [Braun 2011].

Die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) betont in Zusammenhang mit dem IQWiG-Berichtsplan explizit die Bedeutung des ACR50-Ansprechens als patientenrelevanten Endpunkt. Wörtlich heißt es: „Auch die mindestens 50%ige Verbesserung der Aktivität der Erkrankung (gemessen mit ACR50) oder die Einzelareale der Zahl schmerzhafter und der Zahl geschwollener Gelenke sind aus klinischer Sicht wichtige patientenbezogene Outcome-Parameter. Im Gegensatz zu den vom IQWiG genannten Parametern (Schmerz, Erschöpfung, Morgensteifigkeit) sind diese in den meisten Studien erfasst worden.“ [Braun 2011]. Es ist unverständlich und wissenschaftlich nicht begründet, warum eine 50%ige oder 70%ige Verbesserung des Erkrankungszustandes – gemessen als ACR50- bzw. ACR70-Response - nicht als patientenrelevant klassifiziert wird.

In der vom IQWiG als relevant selektierte Studie 990145 ergeben sich hinsichtlich des **patientenrelevanten Endpunktes: Remission Wirksamkeitsdaten**, die dem IQWiG im Rahmen der zugesandten finalen Studienberichte vollständig zur Verfügung standen [IQWiG 2012, Study 990145, 2002] und auf die nachfolgend eingegangen wird.

Aus unserer Sicht ist es dringend erforderlich, zumindest die ACR50- und ACR70-Responder-Kriterien zu berücksichtigen, die in der Studie 990145 mit Anakinra (Kineret®) als sekundäre Wirksamkeitsparameter definiert waren [Study 990145, 2002]. In den nachfolgenden Tabellen 1-3 bzw. Abbildungen 1-3 sind die Ergebnisse ACR20- bzw. ACR50- bzw. ACR70-Responder dargestellt.

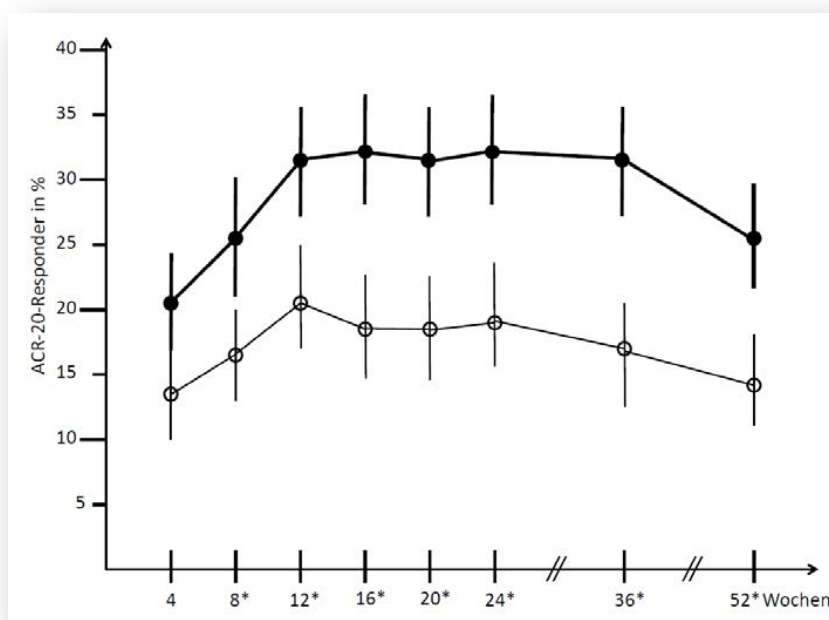


Abb. 1: Ergebnisse des Wirksamkeitsendpunktes: ACR20-Response: % der Patienten die einen ACR20-Response aufwiesen in Abhängigkeit von der Studiendauer (Placebo ○ versus Anakinra ●);
* signifikantes Ergebnis zugunsten von Anakinra gegenüber Placebo

ACR20-Response Studienbesuch	Plazebo (N=450)			Anakinra (N=449)		
	n	%	95% KI	n	%	95% KI
Woche 4 ^{a)}	55	13,3	10,1 – 16,9	83	20,3	16,5 – 24,5
Woche 8 ^{*b)}	69	16,0	12,7 – 19,9	119	25,8	21,7 – 30,3
Woche 12*	93	20,7	17,0 – 24,7	140	31,2	26,9 – 35,7
Woche 16*	82	18,2	14,8 – 22,1	144	32,1	27,8 – 36,6
Woche 20*	82	18,2	14,8 – 22,1	142	31,6	27,3 – 36,1
Woche 24*	87	19,3	15,8 – 23,3	144	32,1	27,8 – 36,6
Woche 36*	74	16,4	13,1 – 20,2	141	31,4	27,1 – 35,9
Woche 52*	65	14,4	11,3 – 18,0	115	25,6	21,6 – 29,9

N = Anzahl Patienten, die randomisiert wurden und mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhielten; n= ACR20-Responder, % = $100 \times n/N$, KI = Konfidenzintervall 95%; a) Woche 4 Plazebo N=416, Anakinra N= 409; b) Woche 8: Plazebo N= 430, Anakinra N= 426; siehe Amendment 1 Study report 990145; * signifikante Unterschiede zugunsten von Anakinra vs. Plazebo, $p < 0,05$

Tab. 1: Ergebnisse des Wirksamkeitsendpunktes: ACR20-Response: % der Patienten die einen ACR20-Response aufwiesen in Abhängigkeit von der Studiendauer (Plazebo versus Anakinra)

Für die ACR20-Responder zeigt sich ab der 8. Behandlungswoche eine signifikante Überlegenheit von Anakinra, die nachhaltig bis zum Behandlungsende (52. Woche) anhält. Insgesamt zeigt sich ab der 8. Behandlungswoche eine mindestens um mindestens 10% höhere Responder-Rate. Dies bedeutet eine „number needed to treat“ von 10 und unterstreicht den Stellenwert von Anakinra für die Zweitlinientherapie der rheumatoiden Arthritis bei Patienten, die mit Methotrexat nicht ausreichend behandelt werden können.

Auch für die ACR50-Responder zeigt sich ein konsistentes Bild: Ab der 8. Behandlungswoche ist eine signifikante Überlegenheit von Anakinra gegenüber Plazebo nachgewiesen, die bis zum Behandlungsende konstant anhält. Anakinra zeigt nachhaltig eine um mindestens 5% höhere ACR50-Responderrate als Plazebo jeweils in Kombination mit Methotrexat.

Ebenfalls für die ACR70-Responder zeigen sich für Anakinra gegenüber Plazebo für den gesamten Behandlungsverlauf jeweils höhere Responderraten. Allerdings sind die absoluten Prozentsätze deutlich niedriger, so dass nur nach 16, 24 und 36 Behandlungswochen die Unterschiede statistisch signifikant zugunsten von Anakinra waren [Study 990145, 2002].

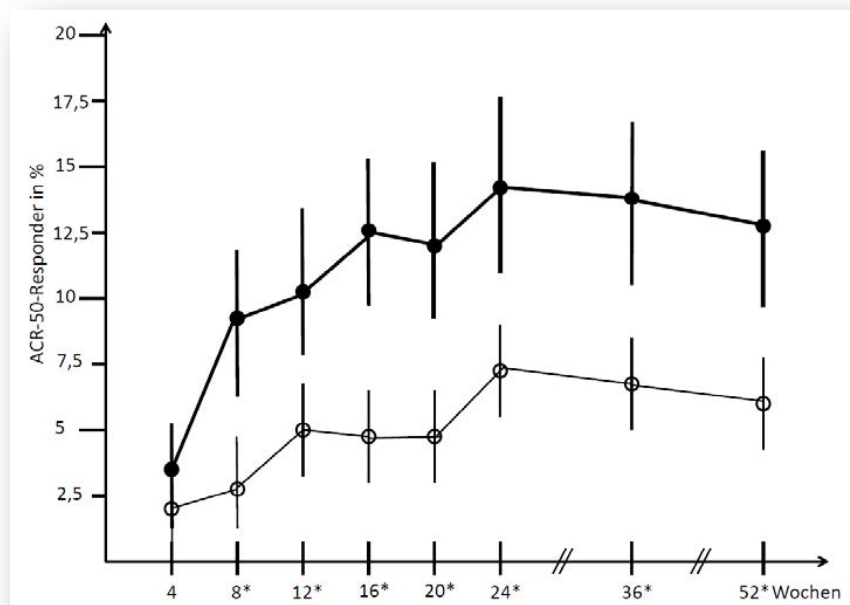


Abb. 2: Ergebnisse des Wirksamkeitsendpunktes: ACR50-Response: % der Patienten, die einen ACR50-Response aufwiesen in Abhängigkeit von der Studiendauer (Placebo ○ versus Anakinra ●); * signifikantes Ergebnis zugunsten von Anakinra gegenüber Placebo

ACR50-Response Studienbesuch	Placebo (N=450)			Anakinra (N=449)		
	n	%	95% KI	n	%	95% KI
Woche 4 ^{a)}	9	2,2	1,0 – 4,1	13	3,2	1,7 – 5,4
Woche 8 ^{*b)}	11	2,6	1,3 – 4,5	38	8,9	6,4 – 12,0
Woche 12*	22	4,9	3,1 – 7,3	47	10,5	7,8 – 13,7
Woche 16*	21	4,7	2,9 – 7,0	56	12,5	9,6 – 15,9
Woche 20*	21	4,7	2,9 – 7,0	53	11,8	9,0 – 15,2
Woche 24*	33	7,3	5,1 – 10,1	63	14,0	11,0 – 17,6
Woche 36*	30	6,7	4,5 – 9,4	61	13,6	10,6 – 17,1
Woche 52*	27	6,0	4,0 – 8,6	57	12,7	9,8 – 16,1

N = Anzahl Patienten, die randomisiert wurden und mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhielten; n = ACR50-Responder, % = $100 \times n/N$, KI = Konfidenzintervall 95%; a) Woche 4 Placebo N=416, Anakinra N= 409; b) Woche 8: Placebo N= 430, Anakinra N= 426; siehe Amendment 1 Abschlussbericht Studie 990145;

* signifikante Unterschiede zugunsten von Anakinra vs. Placebo, $p < 0,05$

Tab. 2: Ergebnisse des Wirksamkeitsendpunktes: ACR50-Response: % der Patienten die einen ACR50-Response aufwiesen in Abhängigkeit von der Studiendauer (Placebo versus Anakinra)

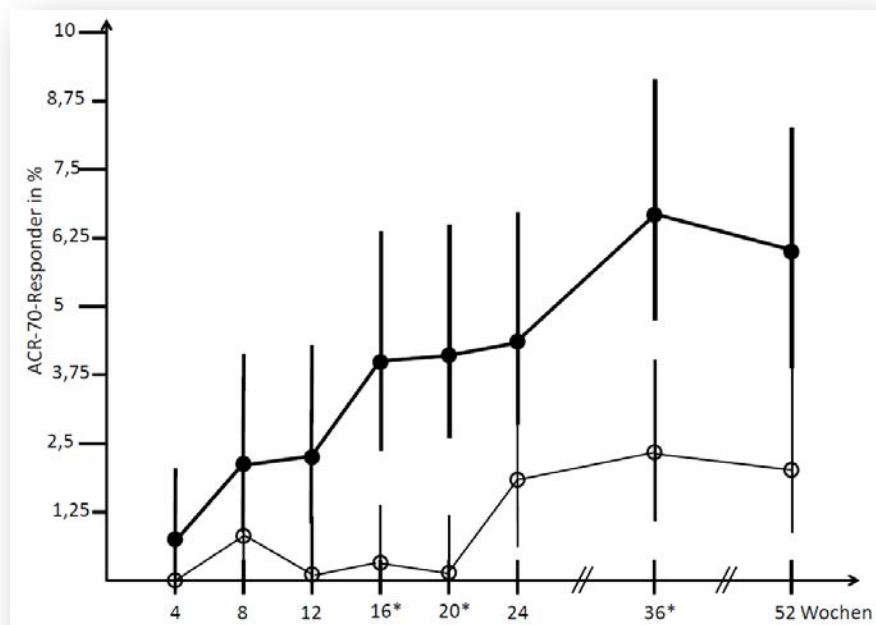


Abb. 3: Ergebnisse des Wirksamkeitsendpunktes: ACR70-Response:% der Patienten, die einen ACR70-Response aufwiesen in Abhängigkeit von der Studiendauer (Placebo ○ versus Anakinra ●);
* signifikantes Ergebnis zugunsten von Anakinra gegenüber Placebo

ACR70-Response Studienbesuch	Placebo (N=450)			Anakinra (N=449)		
	n	%	95% KI	n	%	95% KI
Woche 4 ^{a)}	0	0,0	Nicht anwendbar	3	0,7	0,2 – 2,1
Woche 8 ^{b)}	3	0,7	0,1 – 2,0	9	2,1	1,0 – 4,0
Woche 12	1	0,2	0,0 – 1,2	10	2,2	1,1 – 4,1
Woche 16*	2	0,4	0,1 – 1,6	18	4,0	2,4 – 6,3
Woche 20*	1	0,2	0,0 – 1,2	19	4,2	2,6 – 6,5
Woche 24	7	1,6	0,6 – 3,2	20	4,5	2,7 – 6,8
Woche 36*	11	2,4	1,2 – 4,3	30	6,7	4,6 – 9,4
Woche 52	10	2,2	1,1 – 4,0	27	6,0	4,0 – 8,6

N = Anzahl Patienten, die randomisiert wurden und mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhielten; n= ACR70-Responder, % = $100 \times n/N$, KI = Konfidenzintervall 95%; a) Woche 4 Placebo N=416, Anakinra N= 409; b) Woche 8: Placebo N= 430, Anakinra N= 426; siehe Amendment 1 Abschlussbericht Studie 990145;

* signifikante Unterschiede zugunsten von Anakinra vs. Placebo, $p < 0,05$

Tab. 3: Ergebnisse des Wirksamkeitsendpunktes: ACR₇₀-Response: % der Patienten die einen ACR20-Response aufwiesen in Abhängigkeit von der Studiendauer (Placebo versus Anakinra)

Es ergibt sich aufgrund der dargestellten Ergebnisse unter Berücksichtigung der von der **Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie für das Krankheitsbild rheumatoide Arthritis als besonders geeigneten patientenrelevanten Endpunkt: ACR50- bzw. ACR70-Response** gemäß der IQWiG-Methodologie ein **Hinweis auf einen Nutzen von Anakinra** gegenüber Placebo hinsichtlich des patientenrelevanten Endpunktes *Remission* jeweils in Kombination mit Methotrexat bei der Zweitlinientherapie der rheumatoiden Arthritis [IQWiG 2011; Study 990145, 2002].

2) Begleitmedikation Kortikoide

Das IQWiG schreibt in seinem Vorbericht auf S. 185 in Tabelle 119, dass keine Angaben zur Kortikoid-Behandlung in der Studie 990145 vorliegen. Wir verweisen auf den vorliegenden Studienbericht der Studie 990145, Seite 16, Tabelle 2: Die Kortikoid-Behandlung in der Placebo-Gruppe betrug 241/450 (53,6%) und 253/449 in der Anakinra-Gruppe (56,3%) [IQWiG 2012; Study 990145, 2002].

3) Schmerz als patientenrelevanter Endpunkt

Wir teilen die kritische Bewertung der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) hinsichtlich der isolierten Betrachtung von Schmerz, erfasst durch die visuelle Analogskala (VAS 0 = kein Schmerz bis 100 = stärkste denkbare Schmerzen), als patientenrelevanten Endpunkt bei der Beurteilung von Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARD) festzulegen, da diese Wirkstoffe nicht primär als Schmerzmittel entwickelt worden sind [Braun 2011].

In der Studie 990145 wurde Schmerz, quantifiziert durch die VAS 0-100, zu Beginn der Behandlung und nach 4, 8, 12, 16, 20, 24, 36 und 52 Wochen erfasst. Er ergaben sich für Anakinra gegenüber Placebo zu den Messzeiten 4, 8, 12, 16, 20, 24, 36 und 52 Wochen Behandlung jeweils signifikante Unterschiede zugunsten von Anakinra mit p-Werten jeweils <0,01 (siehe Abb. 4) [Study 990145, 2002].

Wir teilen die Bedenken der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh), dass die Verknüpfung der Irrelevanzschwelle von 0,2 der standardisierten Mittelwertsdifferenzen (SMD in Form von Hedges' g) mit dem korrespondierenden Konfidenzintervall zu einer systematischen Fehlinterpretation führen kann [Braun 2011], da *Schmerz* nicht als primärer Wirksamkeitsendpunkt definiert war und die Studie 990145 daher für die sekundären Endpunkte wie z.B. *Schmerz* unterpower war [Study 990145, 2002].

Die nachfolgenden Abbildung zeigt die Ergebnisse der Studie 990145 hinsichtlich des sekundären Endpunkts *Schmerz* (VAS 0-100).

Es zeigt sich bei allen Messwerten nach Behandlungsbeginn ein signifikanter Vorteil von Anakinra gegenüber Placebo, der bereits nach 4 Wochen Behandlungsbeginn zu verzeichnen ist und über die gesamte Behandlungsdauer anhält.

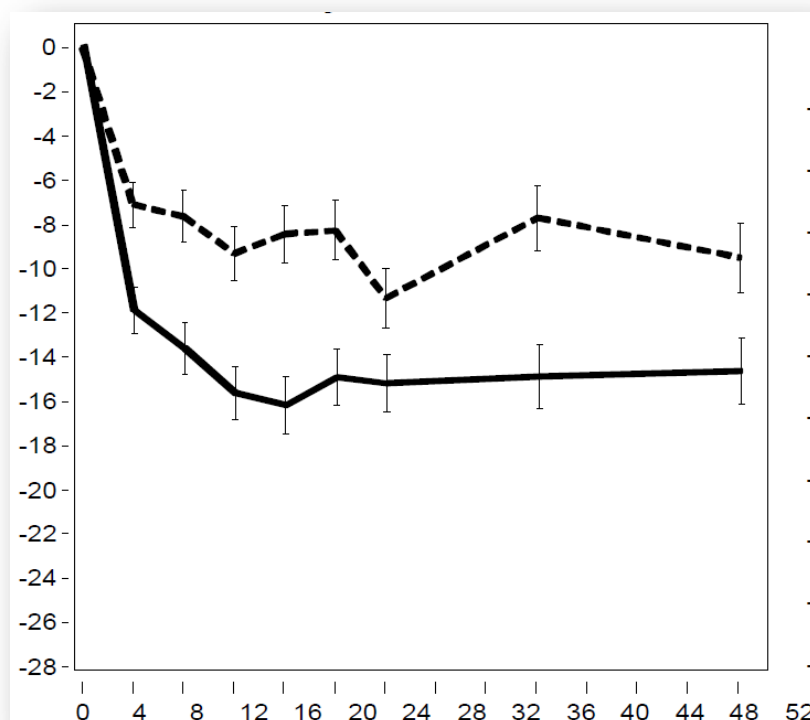


Abb. 4: Änderung der Schmerzbewertung durch den Patienten in der Anakinra- bzw. Placebo-Gruppe; x-Achse = Behandlungswochen, y-Achse = Änderung in der VAS adjustierte Mittelwerte gegenüber Ausgangswert (0-100) Skala; gestrichelte Linie = Placebo, Schwarze Linie = Anakinra; senkrechte Balken = Standardabweichung; Vergleich zwischen Behandlungsgruppe: Anakinra vs. Placebo; Methodik siehe Abschlussbericht 990145, Abb. 9-7, Seite 92 [Study 990145, 2002]

Es ergibt sich unter Berücksichtigung eines erhöhten β -Fehlers zumindest ein **Anhaltspunkt auf einen Nutzen von Anakinra** gegenüber Placebo hinsichtlich des patientenrelevanten Endpunktes *Schmerz* jeweils in Kombination mit Methotrexat bei der Zweitlinientherapie der rheumatoiden Arthritis.

4) Gesamtbeurteilung der Erkrankungsaktivität durch den Patienten als patientenrelevanter Endpunkt

In der Studie 990145 wurde *die Gesamtbeurteilung der Erkrankungsaktivität durch den Patienten* als sekundärer Endpunkt zu Beginn der Behandlung und nach 4, 8, 12, 16, 20, 24, 36 und 52 Wochen quantifiziert. Er ergaben sich für Anakinra gegenüber der Placebo zu den Messzeiten 4, 8, 12, 16, 20, 24, 36 und 52 Wochen Behandlung jeweils signifikante Unterschiede zugunsten von Anakinra gegenüber Placebo (siehe Abb. 5) [Study 990145, 2002].

Wir teilen die Bedenken der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh), dass die Verknüpfung der Irrelevanzschwelle von 0,2 der standardisierten Mittelwertsdifferenzen (SMD in Form von Hedges' g) mit dem korrespondierenden Konfidenzintervall zu einer

systematischen Fehlinterpretation führen kann [Braun 2011], da *die Gesamtbeurteilung der Erkrankungsaktivität durch den Patienten* nicht als primärer Wirksamkeitsendpunkt definiert war und die Studie 990145 daher für die sekundären Endpunkte unterpower war [Study 990145, 2002].

Die nachfolgende Abbildung zeigt die Ergebnisse der Studie 990145 hinsichtlich des patientenrelevanten Endpunkts *Gesamtbeurteilung der Erkrankungsaktivität durch den Patienten*.

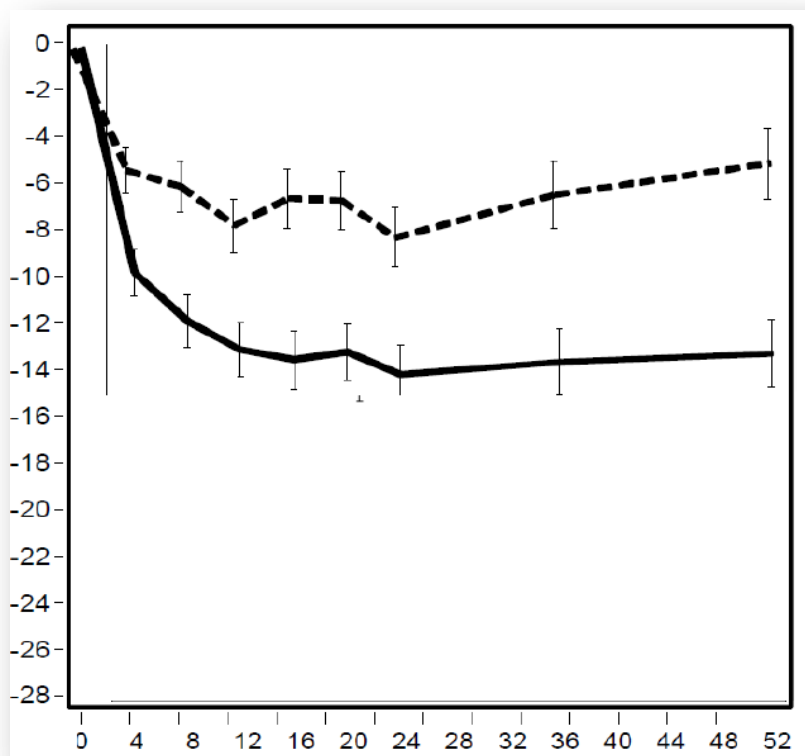


Abb. 5: Änderung der *Gesamtbeurteilung der Erkrankungsaktivität durch den Patienten* in der Anakinra- bzw. Placebo-Gruppe; x-Achse = Behandlungswochen, y-Achse = Änderung der Gesamtbeurteilung der Erkrankungsaktivität durch den Patienten; gestrichelte Linie = Placebo, Schwarze Linie = Anakinra; senkrechte Balken = Standardabweichung; Vergleich zwischen Behandlungsgruppe: Anakinra vs. Placebo; Methodik siehe Abschlussbericht 990145, Abb. 9-7, Seite 92

Es zeigt sich bei allen Messwerten nach Behandlungsbeginn von Woche 4 bis Woche 52 ein signifikanter Vorteil von Anakinra gegenüber Placebo [Study 990145, 2002].

Es ergibt sich unter Berücksichtigung eines erhöhten β -Fehlers zumindest ein **Anhaltspunkt für einen Nutzen von Anakinra** gegenüber Placebo hinsichtlich des patientenrelevanten Endpunktes *Gesamtbeurteilung der Erkrankungsaktivität durch den Patienten* jeweils in Kombination mit Methotrexat bei der Zweitlinientherapie der rheumatoiden Arthritis.

5) Gesundheitsbezogene Lebensqualität als patientenrelevanter Endpunkt

Basierend auf der IQWiG-Bewertung von Anakinra in dem Vorbericht (Tabelle 133 S. 197) ergaben sich folgende Änderungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, quantifiziert im SF-36-Fragebogen, die jeweils als Summenscore für körperliche Gesundheit und psychische Gesundheit skaliert wurden [IQWiG 2012].

Dazu wurde ein Short Form (SF)-36 Fragebogen verwendet, der häufig zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verwendet wird. Der SF-36 Fragebogen besteht aus 36 Fragen in 8 Kategorien, die in 2 Summenscores zusammengefasst werden: Den körperlichen Gesundheitsscore (PCS = Physical Component Score) und den psychischen Gesundheitsscore (MCS = Mental Component Score). Die Methodik sowie die Fragebögen sind im Abschlussbericht der Studie 990145 aufgeführt [Study 990145, 2002].

Parameter	Anzahl Patienten	Absolute Änderung im Vergleich zu Studienbeginn (SE)	Gruppenunterschied Mittelwertsdifferenz [95% KI] p-Wert
Summenscore (52 Wochen) "körperliche Gesundheit" Anakinra + Methotrexat Plazebo + Methotrexat	235 204	5,29 (0,52) 2,51 (0,55)	2,78 [1,30 bis 4,26] p<0,001
Summenscore (52 Wochen) "psychische Gesundheit" Anakinra + Methotrexat Plazebo + Methotrexat	235 204	1,12 (0,61) 1,03 (0,64)	0,09 [-1,64 bis 1,82] p=0,916

Tab. 4: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SF-36 (Anakinra) in der Studie 990145 [IQWiG A10-01- Vorbericht vom 19.06.2012]; Unterschiede nach 52 Wochen gegenüber Ausgangswert unter Anwendung des repeated Measures Mixed Model (siehe Seite 96, Tab. 9-13, Abschlussbericht der Studie 990145), SE = Standardabweichung vom adjustierten Mittelwert; Methodik siehe Abschlussbericht der Studie 990145 [Study 990145, 2002]

Es ergibt sich unter Berücksichtigung eines erhöhten β -Fehlers zumindest ein **Anhaltspunkt auf einen Nutzen von Anakinra** gegenüber Plazebo hinsichtlich des patientenrelevanten Endpunktes *Gesundheitsbezogene Lebensqualität* im Summenscore für „körperliche Gesundheit“ während kein Anhaltspunkt für einen Nutzen für die „psychische Gesundheit“ in Kombination mit Methotrexat bei der Zweitlinientherapie der rheumatoiden Arthritis nachweisbar gewesen ist [Study 990145, 2002].

6) Zusammenfassung der Beleglage für Anakinra

In der Zusammenfassung ergibt sich daher eine geänderte Beleglage für Anakinra (Kineret®), die analog zur Tabelle 140, Seite 204 [IQWiG 2012] folgt. Die geänderten Pfeile sind zur Verdeutlichung fett markiert. Unterhalb der fett markierten Pfeile ist die Bewertung des IQWiG im Vorbericht [IQWiG 2012].

Prüfintervention	Remission	Symptomatik der rheumatoiden Arthritis (RA)								LQ	Unerwünschte Ereignisse (UE)								
		Schmerzhafte Gelenke	Geschwollene Gelenke	Schmerz	Globale Einschätzung der KA durch den Patienten	Allgemeine Gesundheit	Morgensteifigkeit	Fatigue	Schlafqualität		Strukturelle Gelenkveränderung	Körperlicher Funktionsstatus	Soziales Funktionsniveau	SF-36: körperliche Gesundheit / psychische Gesundheit	Gesamtmortalität	Schwerwiegende UE	Abbruch wegen UE	Unerwünschte Ereignisse (UE)	Schwere Infektionen
Anakinra	↑	↑	↑	↗↕	↗↕	-∴	↕	-∴	-∴	↑	-∴	↗↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕↕	↕

↑: Hinweis auf einen (Zusatz-)Nutzen oder Hinweis auf einen geringeren Schaden der Prüfintervention
↗: **Anhaltspunkt für (Zusatz-)Nutzen aufgrund statistisch signifikanter Unterschiede im kompletten Behandlungsverlauf (4 Wochen bis 52 Wochen Behandlung)**
↕: kein Anhaltspunkt für, Hinweis auf, Beleg für einen (Zusatz-)Nutzen oder geringeren Schaden der Prüfintervention
↕↕: kein Anhaltspunkt für, Hinweis auf, Beleg für einen (Zusatz-)Nutzen oder geringeren Schaden der Prüfintervention, heterogenes Ergebnis
-∴: keine Daten berichtet
KA: Krankheitsaktivität, LQ: Lebensqualität, SF: Health Survey Short Form, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se)
In fett: Änderung gegenüber IQWiG-Bewertung A10-01 (zweite Zeile – IQWiG-Bewertung im Vorbericht)

Tab. 5: Zusammenfassung der Beleglage zu Anakinra (Kineret®) modifiziert auf Basis [IQWiG 2012]

Insgesamt ergibt sich ein nachgewiesener Nutzen für Anakinra in zahlreichen patienten-relevanten Endpunkten, während in keinem der vom IQWiG festgelegten patienten-relevanten Endpunkte für Anakinra gegenüber Placebo ein Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt für einen Schaden nachweisbar ist. Dies belegt die positive Nutzen/Risiko-Bilanz von Anakinra und unterstreicht den Stellenwert dieses Arzneimittels bei der Zweitlinientherapie der rheumatoiden Arthritis.

Der Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung) zum Auftrag A10-01 (Version 1.0) sollte entsprechend den Inhalten dieser Stellungnahme überprüft und angepasst werden. Dabei sollten auch die Vorschläge der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie aufgegriffen werden und insbesondere die ACR-50- bzw. ACR-70-Response-Kriterien als patientenrelevante Endpunkte berücksichtigt werden.

Referenzen:

Alivernini S, Laria A, Gremese E, Zoli A, Ferraccioli G. ACR70-disease activity score remission achievement from switches between all the available biological agents in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Arthritis Res Ther* 2009; 11(6): R163

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

CPMP (2003) European Medicines Agency. Committee for proprietary medicinal products (CPMP) Points to consider on clinical investigation of medicinal products other than NSAIDs for treatment of rheumatoid arthritis. CPMP/EMP/556/95 rev 1/Final [online]. 2004 [Zugriff: 05.07.2012]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003439.pdf

Cohen SB, Moreland LW, Cush JJ, Greenwald MW, Block S, Shergy WJ et al. A multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(9): 1062-1068.

EMA (2004) European Medicines Agency. Kineret: European public assessment report (EPAR); scientific discussion [online]. 2004 [Zugriff: 05.07.2012]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000363/WC500042307.pdf

EMA (2011) European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products other than NSAIDs for treatment of rheumatoid arthritis. CPMP/EMP/556/95 rev 2/draft 28.11.2011 [Zugriff: 05.07.2012]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/12/WC500119785.pdf

Fachinformation Kineret 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. (Stand: Februar 2011) <http://www.fachinfo.de>

Fleischmann RM, Schechtman J, Bennett R, Handel ML, Burmester GR, Tesser J et al. Anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist (r-metHuIL-1ra), in patients with rheumatoid arthritis: a large, international, multicenter, placebo-controlled trial. *Arthritis & Rheumatism* 2003; 48(4): 927-934.

IQWiG (2012) Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie bei der rheumatoiden Arthritis- Vorbericht (Version 1.0) A10-01 vom 19.06.2012 [Zugriff: 04.07.2012]. URL: <https://www.iqwig.de/rheumatoide-arthritis-vorbericht-zu-biologika-in.1468.html>

IQWiG (2011) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.0 [online]. 23.09.2011 [Zugriff: 05.07.2012]. URL: http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.

Study 990145 (2002) A multicenter, blinded, randomized, placebo-controlled trial to study the ability of IL-1ra (anakinra) to retard joint destruction, and evaluate the long term safety of IL-1ra, in subjects with rheumatoid arthritis: study 990145; clinical study report [unveröffentlicht]. 2002.

Study 990757 (2000) A multicenter, randomized, blinded, placebo-controlled study to describe long-term safety of daily subcutaneous injections of anakinra (r-metHuIL-1ra) in patients with rheumatoid arthritis: study 990757; clinical study report [unveröffentlicht]. 2000

A 1.12 UCB Pharma GmbH

Autoren:

Häck, Hermann-Josef

Kreutzenbeck, Hans-Joachim

Kumke, Thomas



Stellungnahme der UCB Pharma GmbH zum Vorbericht A10-01, 1.0 (biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie der rheumatoiden Arthritis)

Die UCB Pharma GmbH, als Tochtergesellschaft der UCB Pharma SA (Zulassungsinhaber für den einzigen derzeit verfügbaren pegylierten anti-TNF Wirkstoff *Certolizumab Pegol* (Cimzia[®])), nutzt nach sorgfältiger Prüfung die Möglichkeit, eine Stellungnahme zum Vorbericht des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln in der Zweitlinientherapie bei der rheumatoiden Arthritis (RA) abzugeben und bittet das IQWiG, die nachfolgend dargelegten Punkte in der finalen Version des Berichtes zu berücksichtigen und den Vorbericht entsprechend zu ändern.

1 Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien

1.1 Bewertung unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Im Vorbericht wurden fünf verschiedene Untergruppen von unerwünschten Ereignissen als Zielgrößen für “unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ bewertet (Kapitel 5.5.2.8). Das IQWiG führte alle Analysen zu allen Endpunkten anhand der Inzidenzraten durch. Dieses Verfahren ist insofern fragwürdig, als die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines unerwünschten Ereignisses mit der Zeit ansteigt und damit direkt von der Expositionszeit des Patienten abhängt. Die Verwendung von Inzidenzraten ist insbesondere dann kritisch, wenn ein deutliches Ungleichgewicht der Expositionszeit zwischen Patienten mit Placebo und Patienten mit Verum besteht. Hier ist aus Expertensicht die Einbeziehung der Expositionszeit die korrekte methodische Herangehensweise für die Analyse unerwünschter Ereignisse und wurde auch so für viele Studien publiziert [z.B. 1; 2; 3].

Ein solches Ungleichgewicht der Expositionszeit ist besonders bei Studiendesigns mit Optionen zur Therapieanpassung gegeben. Derartige Studiendesigns sind typisch für Studien in der Indikation „rheumatoide Arthritis“ (RA) [z.B. 4, 5, 6]. Sie folgen im Wesentlichen ethischen Erwägungen und gewährleisten, dass Patienten mit besonders schwerer Erkrankung möglichst schnell eine suffiziente Therapie erhalten. So ist z.B. eine Begrenzung der Studiendauer von Patienten mit Placebo-Behandlung auf drei Monate auch durch die entsprechende Richtlinie der European Medicines Agency (EMA) reglementiert [7].

Die vom IQWiG analysierten Cimzia[®]-Studien RAPID 1 und RAPID 2 sind Beispiele für eine derartige Therapieanpassung. Patienten ohne ein ausreichendes Ansprechen auf die Intervention, gemessen am ACR-20 in Woche 12 und 14, mussten die Studie in Woche 16 verlassen und konnten in eine offene, einarmige Studie mit Verum-Behandlung wechseln. Dieses Studiendesign wurde im Einklang mit den zuständigen Behörden vereinbart, um speziell Patienten mit Placebo-Behandlung eine aktive Behandlung nach Woche 16 zu ermöglichen. Das hat beispielsweise zur Folge, dass die durchschnittliche Expositionsdauer der Patienten mit Verum-Behandlung in der RAPID 1 Studie etwa doppelt so hoch war wie die der Patienten mit Placebo-Behandlung, was die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von unerwünschten Ereignissen der Patienten mit Verum-Behandlung deutlich erhöht [1].

Zwar erkennt das IQWiG diese methodische Unschärfe und adjustiert daher in einer nachfolgenden Sensitivitätsanalyse das Verzerrungspotenzial. Aus dieser Analyse geht eindeutig hervor, dass Patienten, die mit 200 mg Certolizumab Pegol + MTX behandelt wurden, im

Vergleich zu Patienten, die mit Placebo + MTX behandelt wurden, keinem Schadensrisiko ausgesetzt werden. Nach Auffassung der UCB Pharma GmbH erhält die Sensitivitätsanalyse zu wenig Gewicht in der Bewertung des IQWiGs, da sich die Beleglage hauptsächlich auf die inkorrekte primäre Analyse der Inzidenzraten stützt. Das gilt für unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse, Infektionen, schwerwiegende Infektionen, sowie Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse. Die Analyse expositionsskalierter Inzidenzraten hingegen stellt eine differenzierte Gewichtung der Patienten bezüglich ihrer Therapiedauer dar und vermeidet so statistisch verzerrte Ergebnisse, die durch die ausschließliche Analyse der Inzidenzraten entsteht.

Die UCB Pharma GmbH ist der Ansicht, dass die derzeitige Analyse korrigiert und die nachfolgende Bewertung entsprechend revidiert werden sollte, oder die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse durch einen entsprechenden Zusatz in einer Fußnote in den derzeitigen Belegzusammenfassungen der Tabelle 12, Kurzfassung; Tabelle 173, Kapitel 5.5.4 sowie Tabelle 364, Kapitel 5.12 dahingehend spezifiziert werden, in der erwähnt wird, dass die Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Behandlungsdauer der Patienten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen mit 200 mg Certolizumab Pegol + MTX und Placebo + MTX zeigte.

1.2 Definition unerwünschter Arzneimittelwirkungen

In Kapitel 4.4.1, Tabelle 14 des vorliegenden Berichtes beschreibt das IQWiG u.a. das Operationalisieren der Zielgrößen zur Beschreibung unerwünschter Arzneimittelwirkungen als verschiedene Kategorien von Gesamtraten unerwünschter Ereignisse. Da die Definition unerwünschter *Ereignisse* gemäß ICH E2A Richtlinie [8] jedoch nicht identisch mit der Definition unerwünschter *Arzneimittelwirkungen* gemäß § 4 Abs. 13 Arzneimittelgesetz [9] ist, die letzteren hingegen einen kausalen Zusammenhang zum Arzneimittel implizieren, empfiehlt die UCB Pharma GmbH eine Korrektur aller Textstellen mit dem Begriff „unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ und die konsistente Verwendung des Terminus „unerwünschte Ereignisse“.

1.3 Die Bewertung von strukturellen Gelenkveränderungen

Im vorliegenden Bericht definiert das IQWiG Deformitäten, Versteifungen sowie Kontrakturen als Zielgrößen zur Bewertung struktureller Gelenkveränderungen.

Nach Auffassung der UCB Pharma GmbH ergeben sich hieraus folgende Schwierigkeiten, die die seitens des IQWiGs definierten Zielgrößen zur Bewertung struktureller Gelenkveränderungen praktisch nicht umsetzbar machen:

- (a) Es dauert in der Regel viele Jahre, bis sich strukturelle Gelenkänderungen in Form von Deformitäten, Versteifungen sowie Kontrakturen auswirken. Demzufolge wären sehr langandauernde kontrollierte Studien erforderlich, um derartige Endpunkte zu messen. Solche Studien wären in der Praxis kaum durchführbar. Im Falle von Placebo-kontrollierten Studien stünde dies darüber hinaus im klaren Widerspruch zur Richtlinie der EMA, die aus ethischen Gründen eine zeitliche Begrenzung der Patienten mit Placebo-Behandlung in RA Studien auf drei Monate beschränkt [7].
- (b) Es liegen nach Kenntnis der UCB Pharma GmbH derzeit keine eindeutig messbaren Definitionen für diese seitens des IQWiGs geforderten Zielgrößen vor.

Beide Aspekte machen eine Neudefinition der Zielgrößen unausweichlich. Hierbei sollte das Behandlungsziel der RA, eben gerade die krankheitsbedingte Entstehung von Deformitäten,

Versteifungen und Kontrakturen bei Patienten zu vermeiden, stärker in den Mittelpunkt rücken. Dazu trägt insbesondere das Monitoring struktureller Gelenkveränderungen schon im Anfangsstadium der Erkrankung bei, welches durch unterschiedliche bildgebende Verfahren, wie z.B. radiologische Untersuchung und die strukturierte Erfassung von Knochen- und Knorpelabbau mit Hilfe des modifizierten gesamten Sharp Score (mTSS) erreicht werden kann. Hier wird sowohl die Gelenkspaltverschmälerung als auch die verstärkte Erosion der Knochen quantifiziert, und eine Erhöhung des mTSS ist wiederum mit einer Verschlechterung der Gelenkfunktion verbunden [10, 11, 12]. Ebenso wurde der Zusammenhang zwischen Gelenkzerstörung – bestimmt durch Röntgenuntersuchungen und reduzierter Lebensqualität sowie zwischen Gelenkzerstörung und reduzierter Teilnahme am sozialen Leben – gezeigt [13].

Diese Ergebnisse zeigen, dass neben dem Monitoring und der Behandlung von patientenbezogenen Endpunkten auch klinisch relevante Endpunkte wie die Gelenkspaltverschmälerung und die Gelenkerosion, operationalisiert durch den mTSS, gemessen und behandelt werden müssen, um deren Fortschreiten im täglichen Leben zu minimieren oder aufzuhalten, um letztendlich Deformitäten, Versteifungen sowie Kontrakturen zu vermeiden. Das bestätigt auch die EMA in ihrer Richtlinie zur Untersuchung von Arzneimitteln (außer NSAIDs) zur Behandlung von RA [7]. Häufig weisen Patienten zu Beginn radiologischer Untersuchungen nur ca. 3% eines maximalen Gelenkschadens auf, der im Verlauf von 20 Jahren auf etwa 40% ansteigt [14].

Derzeit sind die vom IQWiG definierten Zielgrößen zur Bewertung struktureller Gelenkveränderungen praktisch nicht umsetzbar, da langfristige kontrollierte Studien nicht praktikabel sind oder nicht den ethischen Vorgaben entsprechen bzw. validierte und publizierte Kriterien zur Bewertung der Zielgrößen fehlen. Auf der anderen Seite bieten Methoden zur radiologischen Progression verlässliche und in der rheumatologischen Fachwelt akzeptierte Werkzeuge zur Bewertung von Gelenkveränderungen.

Die Entscheidung des IQWiGs diese Werkzeuge aus rein statistischen Gründen (d.h. Surrogat) zu ignorieren ist aus Sicht der UCB Pharma GmbH eine große Schwäche des Vorberichtes, da damit eines der wichtigsten Ziele in der Behandlung von RA – den Verlust der Gelenkfunktion zu verhindern – für die Bewertung verloren geht. Dieses Thema sollte mit Wissenschafts- und Berufsverbänden noch einmal diskutiert werden.

Die UCB Pharma GmbH möchte daher besonders im Sinne der Patienten dringend anregen, die radiologische Messung der Gelenkveränderung mittels mTSS als Zielgröße zur Bewertung struktureller Gelenkveränderungen mit in die Bewertung aufzunehmen.

1.4 Verwendung von Studiendaten für die Meta-Analyse

Für die beiden bewerteten Studien RAPID 1 und RAPID 2 lagen sowohl Auswertungen durch gemischte Modelle mit Messwiederholungen (MMRM) als auch LOCF-Ergebnisse vor. Die LOCF-Auswertungen waren in den Studienprotokollen als primäre Auswertungen präspezifiziert.

In Kapitel 5.5.2 des vorliegenden Vorberichtes erklärt das IQWiG, für die Nutzenbewertung primär die MMRM-Analysen heranzuziehen; eine Begründung hierfür bleibt offen.

Hier vertritt die UCB Pharma GmbH die Auffassung, dass die Verwendung der LOCF-Auswertungen aus folgenden Gründen eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse der verschiedenen Biologika gewährleistet:

- (a) LOCF-Auswertungen waren in beiden Studien als Primärauswertung spezifiziert und wurde entsprechend publiziert [z.B. 2,3].

- (b) LOCF-Imputation fehlender Daten ist eine Standardmethode, die von Behörden in Studien gefordert werden sowie vom IQWiG für die Bewertung der anderen Produkte verwendet wurde; es ist damit die einzige Methode, die eine Vergleichbarkeit der Beleglage der Produkte untereinander erlaubt.

Die UCB Pharma GmbH vertritt die Ansicht, dass die LOCF-Auswertungen beider Studien im Vorbericht primär für die Bewertung von Certolizumab Pegol – wie auch bei anderen Biologika – herangezogen werden sollten.

1.5 Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Die Daten zum EQ-5D beider Studien waren lediglich aus Sicht des IQWiGs aufgrund fehlender Daten zum Single Utility Index nicht einschätzbar (Kapitel 5.5.2.6). Trotzdem bewertete das IQWiG die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen am EQ-5D mit “kein Anhaltspunkt für, Hinweis auf, Beleg für einen (Zusatz-)Nutzen oder geringeren Schaden der Prüflntervention”. Dieses Vorgehen steht damit im deutlichen Widerspruch zur Bewertung anderer Endpunkte mit fehlenden bzw. nicht validierten Daten (z.B. Kapitel 5.5.2.3 und 5.5.2.5). Die UCB Pharma GmbH ist der Auffassung, dass eine konsistente Bewertung durch die Verwendung des entsprechenden Symbols “–” anstelle des Symbols “ $\Leftrightarrow$ ” gewährleistet sein muss.

1.6 Formale Fehler bei der Datenpräsentation

Anhang 1 dokumentiert eine Aufstellung inkorrektur Daten, die im vorliegenden Bericht präsentiert wurden. Des Weiteren wird im Text häufig auf inkorrekte Abbildungsnummern verwiesen (z.B. S.216, S.219). Die UCB Pharma GmbH bittet das IQWiG, diese Fehler zu korrigieren. Darüber hinaus bleibt teilweise unklar, welche Daten im Vorbericht präsentiert werden sollten. So wurden in den Tabellen 151, 152, 154, 156, 158, 160 und 162 Mittelwerte und Standardabweichungen (SD) aufgrund vermeintlich mangelnder Daten nicht berichtet, obwohl die entsprechenden Studiendaten vorhanden sind. Hier empfiehlt die UCB Pharma GmbH, in den entsprechenden Tabellenüberschriften eindeutig zu definieren, welche Daten präsentiert werden sollten.

1.7 Präsentation der Studiendaten

Die Präsentation der Studiendaten sollte korrekt und ausreichend spezifisch referenziert sein (z.B. Zitieren von Tabellennummern bzw. Seitenzahlen von Berichten, wenn Originaldaten der Hersteller verwendet wurden).

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

Die Nichtberücksichtigung der Studien CERTAIN (CDP870-076), J-RAPID (CDP870-41) und HIKARI (RA0006) in dem vorliegenden Bericht bleibt ohne Begründung. Die UCB Pharma GmbH ist der Ansicht, dass die Berücksichtigung der entsprechenden Studien die Datenlage des Berichtes ergänzt und damit die Aussagekraft der Analyse insgesamt gestärkt hätte.

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

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

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

4.1 Annahmen zur Meta-Analyse

Die UCB Pharma GmbH hat weder im Kapitel 4 noch im Kapitel 5.5 eine hinreichende Erläuterung der Annahmen zur Meta-Analyse bezüglich der Zusammenfassung unterschiedlicher Zeitpunkte gefunden. In der Meta-Analyse der Studien RAPID 1 und RAPID 2 werden die Mittelwerte und SDs der Variablen beider Studien zu unterschiedlichen Endpunkten (d.h. Woche 52 und Woche 24) zusammengefasst. Die UCB Pharma GmbH hält es für angebracht und zielführend, die relevanten Annahmen zur Meta-Analyse im Kapitel 4 zu beschreiben.

4.2 Verwendung von Irrelevanzschwellen

Jeder der verwendeten patientenrelevanten Endpunkte hat skalenspezifische, validierte und publizierte Irrelevanzschwellen [z.B. 15, 16, 17, 18, 19, 20], die robustere und genauere Ergebnisse als die vom IQWiG angewandte Methodik erzielt hätten.

4.3 Definition der Zielgrößen zur Bewertung des sozialen Funktionsniveaus

Die IQWiG-Bewertung des sozialen Funktionsniveaus wird durch die Zielgrößen WPAI sowie Fragen zum Arbeitsausfall, zur Arbeitsfähigkeit und zur Leistungsfähigkeit operationalisiert. Die UCB Pharma GmbH verwendet in den beiden Studien RAPID 1 und RAPID 2 den WPS-RA-Fragebogen zur Arbeitsproduktivität bei RA-Patienten. Der WPS-RA ist ein validiertes Messinstrument [21] im Sinne der IQWiG-Definition. Die Ergebnisse der Studien RAPID 1 und RAPID 2 wurden veröffentlicht [22, 23]. Die UCB Pharma GmbH ist verwundert, dass der WPS-RA seitens des IQWiGs nicht als patientenrelevante Endpunkt eingestuft wird und vertritt die Ansicht, dass der WPS-RA im Vorbericht als Zielgröße zur Bewertung des sozialen Funktionsniveaus hätte verwendet werden sollen.

4.4 Recherche und Einschluss von relevanten Studien

Das IQWiG legt seiner vorläufigen Nutzenbewertung der Biologika eine bibliographische Literaturrecherche sowie eine Studienregisterrecherche zugrunde.

Aufgrund einer unvollständigen Recherche der bibliographischen Literatur und der Studienregister durch das IQWiG wurden aus Sicht der UCB Pharma GmbH mindestens drei weitere Studien (siehe Abschnitt 2) trotz ersichtlich am 02.03.2012 durchgeführter IQWiG-Studienregisterrecherche im UCB Inc. Atlanta Register nicht identifiziert, obwohl die Webseite der UCB Inc. Atlanta hier eindeutig auf ClinicalTrials.gov verweist.

Für die UCB Pharma GmbH ist daher nicht nachvollziehbar, nach welchen Kriterien der Einschluss von Studien in diesen Vorbericht erfolgte.

5 Zusammenfassung

Mit der vorliegenden Stellungnahme der UCB Pharma GmbH soll auf inhaltliche Schwachpunkte und methodische Mängel des vorliegenden IQWiG-Vorberichtes hingewiesen und die Überarbeitung und Korrektur der besagten Mängel angeregt werden bevor Schlussfolgerungen zu den bewerteten Produkten gezogen werden können. Eine solche Korrektur führt nicht nur zu einer größeren Präzision der Bewertung, sondern steigert damit insgesamt die Qualität und die Akzeptanz des Berichtes in der wissenschaftlichen Fachwelt und bei den behandelnden Ärzten.

Die aus Sicht der UCB Pharma GmbH wichtigsten Kritikpunkte sind:

- (a) **Die Analyse und Bewertung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen:** Die Analyse von Inzidenzraten aller Kategorien unerwünschter Ereignisse des vorliegenden Vorberichtes ist wissenschaftlich fragwürdig und aus Sicht der UCB Pharma GmbH inkorrekt, da die Expositionsdauer der Patienten bei der Analyse unberücksichtigt bleibt. Dies gilt

insbesondere für die Analyse von Studien mit großen Unterschieden bei der Patienten-Behandlungsdauer mit Verum bzw. Placebo, die aus Sicht der UCB Pharma GmbH zwingend mit expositionsskalierten Inzidenzraten durchgeführt werden sollte. Die Sensitivitätsanalysen des IQWiG korrigieren zwar ansatzweise die Schlussfolgerung der unter Nichtberücksichtigung der Expositionsdauer der Patienten erhaltenen Ergebnisse, beeinflussen aber die Bewertung der betrachteten unerwünschten Ereignisse nicht adäquat. Die Ergebnisse im Vorbericht sollten aus Sicht der UCB Pharma GmbH daher neu bewertet werden und die Beleglage dementsprechend aktualisiert werden, zumindest sollte eine Fußnote in den derzeitigen Belegzusammenfassungen der Tabelle 12, Kurzfassung; Tabelle 173, Kapitel 5.5.4 sowie Tabelle 364, Kapitel 5.12 dahingehend spezifiziert werden, in der erwähnt wird, dass die Sensitivitätsanalyse unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Behandlungsdauer der Patienten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen mit 200 mg Certolizumab Pegol + MTX und Placebo + MTX zeigte.

- (b) **Die Bewertung von strukturellen Gelenkveränderungen:** Die Nichtbewertung der Ergebnisse zur radiologischen Progression im vorliegenden Vorbericht aus rein statistischen Gründen (d.h. Surrogat) sollte aus Sicht der UCB Pharma GmbH neu überdacht und diskutiert werden. Die vom IQWiG gewählten Zielgrößen zur Bewertung struktureller Gelenkänderungen würden langwierige kontrollierte Studien erfordern, die entweder nicht praktikabel oder aus ethischen Gründen nicht durchführbar sind und derzeit nicht valide zu messen sind. Die Bewertung sollte daher anhand von international anerkannten Standardmethoden wie z.B. dem modifizierten gesamten Sharp Score (mTSS) zur Bestimmung der radiologischen Progression erfolgen.
- (c) **Die allgemeine Datenpräsentation:** Im vorliegenden Vorbericht werden aus Sicht der UCB Pharma GmbH methodische Schwächen identifiziert; die Präsentation sowie die Verwendung der Studiendaten lassen zum Teil die erforderliche Klarheit vermissen. So fehlt beispielsweise eine Begründung, warum für die Studiendaten der UCB Pharma GmbH eine MMRM-Auswertung der primären LOCF-Auswertung (die auch bei anderen Biologika zum Einsatz kam) vorgezogen wurde. Ebenso ist die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EQ-5D) im Vergleich zu anderen Endpunkten inkonsistent. Die UCB Pharma GmbH ist darüber hinaus der Ansicht, dass bei einer Produktbewertung die Datenanalyse zu 100% reproduzierbar sowie die Präsentation zu 100% korrekt sein sollte. Beides ist im vorliegenden Vorbericht nicht gegeben.

Die UCB Pharma GmbH hofft, dass oben aufgeführte Kommentare zur Qualität des Vorberichtes beitragen und zu einem besseren Verständnis der Studiendaten und zu Certolizumab Pegol insgesamt führen.

6 Quellenverzeichnis

1. Keystone EC, van der Heijde D, Mason Jr. D, Landewe R., van Vollenhoven R, Combe B, Emery P, Strand V, Mease P, Desai C, Pavelka K. Certolizumab Pegol plus Methotrexate is significantly more effective than placebo plus Methotrexate in active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58(11): 319-329.
2. Smolen J, Landewe RB, Mease P, Brzezicki J, Mason D, Luijckens K, van Vollenhoven RF, Kavanaugh A, Schiff M, Burmester GR, Strand V, Vencovsky J, van der Heijde D. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 797-804.

3. Leombruno JP, Einarson TR, Keystone EC. The safety of anti-tumour necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure-adjusted pooled analyses of serious adverse events. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1136-1145.
4. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall ST, Miranda PC et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor α given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(6): 789-796.
5. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, Landewe R, Matteson EL, Wollenhaupt J et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet* 2009; 374(9685): 210-221.
6. Roche. A randomized, double-blind, parallel group study of the safety and prevention of structural joint damage during treatment with tocilizumab versus placebo, in combination with methotrexate, in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis: roche report 1026620; study no WA17823; clinical study report [unveröffentlicht]. 2007. Tabelle 302 Seite 423 ff IQWiG assessment Biologika – Zweitlinientherapie bei rheumatoider Arthritis 19.06.2012 Vorbericht A10-01.
7. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products other than NSAIDs for treatment of rheumatoid arthritis. CPMP/EWP/556/95 Rev 2; Final draft, 2011.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/12/WC500119785.pdf
8. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: ICH Harmonised Tripartite Guideline, Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting E2A, 2012. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2A/Step4/E2A_Guideline.pdf
9. Bundesministerium der Justiz. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG), 2011.
http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/amg_1976/gesamt.pdf
10. Van der Heijde D, Landewé R, van Vollenhoven R, Fatenejad S, Klareskog L et al. Level of radiographic damage and radiographic progression are determinants of physical function: a longitudinal analysis of the TEMPO trial. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1267-1270.
11. Breedveld FC, Han C, Bala M, van der Heijde D, Baker D, Kavanaugh AF, Maini RN, Lipsky PE. Association between baseline radiographic damage and improvement in physical function after treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005, 64: 52-55.
12. Molenaar ET, Voskuyl AE, Dijkmans BA. Functional disability in relation to radiological damage and disease activity in patients with rheumatoid arthritis in remission. *J Rheumatol*. 2002;29(2): 267-70.
13. Kavanaugh A, Han C, Bala M. Functional status and radiographic joint damage are associated with health economic outcomes in patients with rheumatoid arthritis. et al. *J Rheumatol* 2004; 31(5): 849-855.

14. Scott DL. Radiological progression in established rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31 Suppl 69:55-65.
15. Wells GA, Tugwell P, Kraag GR, Baker PR, Groh J, Redelmeier DA. Minimum important difference between patients with rheumatoid arthritis: the patient's perspective. *J Rheumatol* 1993;20(3): 557-560.
16. Strand V, Cannon G., Cohen S, Ware J. Correlation of HAQ with SF-36: comparison of leflunomide to methotrexate in patients with active RA. *Arthritis Rheum* 2001;44(9): Suppl: S187.
17. Tugwell P, Wells G, Strand V, Maetzel A, Bombardier C, Crawford B, et al. Clinical improvement as reflected in measures of function and health-related quality of life following treatment with leflunomide compared with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: sensitivity and relative efficiency to detect a treatment effect in a twelve-month, placebo-controlled trial. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arthritis Rheum* 2000;43(3): 506-514.
18. Strand V, Scott DL, Emery P, Kalden JR, Smolen JS, Cannon GW, et al. Physical function and health related quality of life: analysis of 2-year data from randomized, controlled studies of leflunomide, sulfasalazine, or methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32(4): 590-601.
19. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50(5): 1400-1411.
20. Keystone EC, Schiff MH, Kremer JM, Kafka S, Lovy M, DeVries T, et al. Once-weekly administration of 50 mg etanercept in patients with active rheumatoid arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50(2):353-363.
21. Osterhaus JT, Purcaru O, Richard L. Discriminant validity, responsiveness and reliability of the rheumatoid arthritis-specific Work Productivity Survey (WPS-RA). *Arthritis Res Ther* 2009; 11:R73 (doi:10.1186/ar2702).
22. Strand V, Mease P, Burmester GR, Nikai E, Coteur G, van Vollenhoven R, Combe B, Keystone EC, Kavanaugh A. Rapid and sustained improvements in health-related quality of life, fatigue, and other patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis patients treated with certolizumab pegol plus methotrexate over 1 year: results from the RAPID 1 randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: R170 (doi:10.1186/ar2859).
23. Kavanaugh A, Smolen JS, Emery P, Purcaru O, Keystone E, Richard L, Strand V, van Vollenhoven RF. Effect of Certolizumab Pegol with Methotrexate on home and work place productivity and social activities in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 61(11):1592-1600.

7 Anhang: Liste von inkorrekt berichteten Daten bezüglich der Studien CDP870-027 und CDP870-050

Seitennummer; Tabellennummer	Studie; Variable	Inkorrekte Daten	Korrekte Daten	Referenz; Kommentar
S.212; Tabelle 146	CDP870-027 und CDP870-050; Anzahl DMARD	Überschrift	Anzahl DMARD außer MTX	Tabelle 11.4, CSR CDP870-027 und CSR CDP870-050
S.229; Tabelle 158	CDP870-027, Placebo+MTX; Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn MW	-0.01	-1.01	Tabelle 14.2.7.51 CSR
S.237; Tabelle 162	CDP870-027, Placebo+MTX; Wert bei Studienbeginn MW	1.68	1.69	Tabelle 14.2.7.42 CSR
S.238/240; Abbildung 86				Abbildung 86 wurde zweimal präsentiert
S.246; Tabelle 166	CDP870-050; Zeitpunkt zum Studienende	“52 Wochen”	24 Wochen	Tabelle 14.5.2.12 CSR

A 1.13 Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Autoren:

Dintsios, Ch.-Markos

Stellungnahme des vfa zum Vorbericht A10-01: Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie bei der rheumatoiden Arthritis

Die Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa) bezieht sich auf allgemeine methodische und formale Fragestellungen zu dem am 27.06.2012 unter der Auftragsnummer A10-01 vom IQWiG veröffentlichten Vorbericht „*Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie bei der rheumatoiden Arthritis*“. Substanzspezifische Stellungnahmen werden von den einzelnen Verbandsmitgliedern gesondert eingereicht.

Allgemein

Bei Durchsicht der Vorberichts (A10-01) „Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie bei der rheumatoiden Arthritis“ stellt sich als Gesamteindruck heraus, dass die untersuchten bDMARDs (biotechnologisch hergestellten Disease-Modifying Antirheumatic Drugs) in der betrachteten Indikation in einzelnen Aspekten (auch endpunktbezogen) eine Heterogenität aufweisen. Dies ist unter anderem auch sicherlich der Tatsache geschuldet, dass es sich um Arzneimittel mit unterschiedlichen Wirkmechanismen handelt (TNF- α -Inhibitoren, IL-1-Inhibitor, IL-6-Inhibitor, ein Präparat zur Verringerung der reifen B-Lymphozytenzahl und ein Präparat zur Hemmung der T-Lymphozytenaktivierung mittels antigenpräsentierenden Zellen).

Langzeitdaten

Unter Abschnitt 6.1.3 Langzeitstudien gibt das IQWiG an, dass für die meisten Studien, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wurden, die randomisierten Vergleiche maximal ein Jahr dauerten, um im Anschluss zu monieren, dass insbesondere zu Therapien für Patienten mit chronischen Erkrankungen allerdings Studien mit einer deutlich längeren Behandlungsdauer von Bedeutung und erforderlich wären, damit auch Erkenntnisse über langfristige Therapieerfolge gewonnen werden können. Es nennt dann Beispiele für länger dauernde Studien mit der Aufrechterhaltung der randomisierten Zuteilung und sieht Möglichkeiten neben den erforderlichen Langzeitergebnissen auch Daten zu bisher fehlenden Direktvergleichen zu liefern. Dieser Auffassung samt ihrer impliziten Forderung

kann der vfa nicht folgen. Hinsichtlich positiver Effekte aber auch Nebenwirkungen von biologisch hergestellten Arzneimitteln zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA) liegen national und international spezifische Register vor. bDMARDs gehören zu den am besten über Register dokumentierten Arzneimitteln. Exemplarisch sei hier das deutsche Register RABBIT (<http://www.biologika-register.de/index.php?page=home&lang=de>) genannt. Das RABBIT Register gehört zu den Registern der ersten Generation und wird seit über 11 Jahren durch das Deutsche Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ) geführt. Es dient primär der Beobachtung des Krankheits- und Therapieverlaufs von Patienten mit RA und evaluiert die Wirksamkeit und Sicherheit von Biologika im Vergleich zu konventionellen Basistherapien (Strangfeld A et al. 2009). Insgesamt betrachtet stehen somit Registerdaten zu patientenrelevanten Endpunkten zur Verfügung, die zeitlich bis über eine Dekade hinaus reichen und somit Daten für sehr lange Beobachtungszeiträume liefern, für welche die Teilnahme an RCTs bzw. länger dauernde Studien mit der Aufrechterhaltung der randomisierten Zuteilung kaum möglich wäre. Der vfa ist der Auffassung, dass auch diese Daten durchaus relevante Evidenz für eine Nutzenbewertung der bDMARDs generieren können.

Ergebnisse aus Erweiterungsstudien

Erweiterungsstudien mit längerer Dauer sollten nach Auffassung des vfa nicht zusammen mit Studien kürzerer Dauer präsentiert werden, v. a. was die Ergebnisdarstellung anbelangt. Darüber hinaus ist bei der Ergebnisdarstellung auch der Zeitpunkt der Behandlung von Bedeutung. So sollten die Ergebnisse der jeweils als primär definierten Endpunkte in solchen Fällen zeitpunktbezogen präsentiert werden und nicht bei Beendigung der Studie. Dies bedingt somit zumindest auch eine realistische Ergebnisdarstellung in Abhängigkeit von der Dauer der Behandlung, um auch diese Ergebnisse bei Studien mit unterschiedlicher Dauer aber ähnlichen oder identischen Behandlungsdauern bzw. Erhebungszeitpunkten der primären Endpunkte auch vergleichen zu können. Das gleiche gilt auch für die – nach IQWiG patientenrelevanten – sekundären Endpunkte in den betrachteten Studien, insofern diese für die Behandlungszeiträume bzw. -zeitpunkte aus den Extensionsstudien hervorgehen.

Radiologische Endpunkte

Im Vorbericht (A10-01) zu den biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln in der Zweitlinientherapie bei rheumatoider Arthritis (RA) finden radiologische Endpunkte keine unmittelbare Anwendung.

Im Vorbericht werden Remission, Symptomatik der RA, Strukturelle Gelenkveränderungen, Körperlicher Funktionsstatus, Soziales Funktionsniveau, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Gesamtmortalität und UAWs als patientenrelevant angesehen. Dabei bleibt unersichtlich, wieso weitere, in der Rheumatologie etablierte Endpunkte wie beispielsweise radiologische Endpunkte, nicht als patientenrelevant gelten und somit nicht im Vorbericht (A10-01) eine entsprechende Berücksichtigung finden.

Bereits im Unterabschnitt Definition / Klassifikation der rheumatoiden Arthritis des Abschnitts Hintergrund (S. 1) wird dargelegt, dass die Diagnose anhand des klinischen Erscheinungsbilds ergänzt durch Laborwerte und ggf. radiografische Aufnahmen gestellt werden muss. Weiter wird auf die Kriterien zur Klassifikation der RA auf das American College of Rheumatology (ACR) verwiesen. Eines dieser Kriterien bezieht sich auf radiologische Veränderungen (Kriterium 7). Als Klassifikationskriterium besitzen somit radiologische Veränderungen durchaus einen Endpunktcharakter, da sie ein manifestes Zeichen der RA darstellen, das für den Verlauf der Erkrankung aussagekräftig eingesetzt werden kann.

Auf die Bedeutung radiologischer Endpunkte weist auch die aktuelle (Stand August 2011) S3 Leitlinie „Interdisziplinäre Leitlinie Management der frühen rheumatoiden Arthritis“ der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie hin (DGRh 2011). So lautet es dort in Zusammenhang mit einem frühen Therapiebeginn, dass die radiologisch fassbare Gelenkdestruktion zu Beginn der Erkrankung nicht nur am stärksten fortschreitet, sondern zu diesem Zeitpunkt auch am besten durch eine krankheitsmodifizierende Therapie zu inhibieren ist. Weiter heißt es dort, dass klassische DMARDs die radiologisch fassbare Progression der Gelenkzerstörung hemmen und der konsequente kontinuierliche Einsatz von klassischen DMARDs das Risiko einer radiologischen Progression halbiert. In der entsprechenden Empfehlung der S3 Leitlinie (S. 21) wird auf die Krankheitsprogression im Sinne einer radiologischen Progression Bezug genommen. Die Leitlinie formuliert es wie folgt: „Sorgen Sie dafür, dass Ihre Patienten von der Diagnosestellung an mit klassischen

DMARDs behandelt werden, um eine Verzögerung der Krankheitsprogression zu erzielen und damit die Langzeitprognose zu verbessern“. Des Weiteren empfiehlt sie zur Beurteilung der Erkrankung jährlich die Erfassung der radiologischen Progression. Zur Beurteilung der Therapieerfolge mit DMARDs verweist die Leitlinie auf folgende Outcome-Parameter: Krankheitsaktivität (DAS), Funktionalität (FFBH, HAQ), Lebensqualität (SF-36, Patientenselbsteinschätzung, Fatigue) und radiologische Progression sowie teilweise auf die Arbeitsfähigkeit (S. 24). Somit wird der Stellenwert der radiologischen Progression in der realen Versorgung bei der Entscheidungsfindung der einzusetzenden therapeutischen Maßnahmen sowie der Beurteilung des Therapieerfolges evident.

Das IQWiG weist in seinem Vorbericht (A10-01) darauf hin, dass eine Voraussetzung, um strukturelle Gelenkveränderungen zu minimieren oder zu verhindern, eine radiologische Nullprogression (= Anteil von Patienten ohne radiografische Veränderung) sein könnte. Es betrachtet diese allerdings als einen Surrogatendpunkt für das Auftreten von strukturellen Gelenkveränderungen, dessen Validität derzeit unklar sei und stellt die Ergebnisse zur radiologischen Nullprogression dennoch ergänzend in Anhang I dar (S. 861 ff.). Insgesamt wurde dieser Endpunkt in den vom IQWiG eingeschlossenen 28 Studien in 9 Studien untersucht (S. 546). In der Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan (A10-01) wurden ausführlich die Unsicherheiten bezüglich des aktuellen Kenntnisstandes diskutiert, die dazu führten, radiografische Veränderungen für die Bewertung nicht als patientenrelevanten Endpunkt zu definieren. Weiter heißt es dort, dass aber der Endpunkt der strukturellen Gelenkveränderungen (wie Deformitäten, Versteifungen, Kontrakturen) als patientenrelevant definiert wurde. Dieser Endpunkt wurde jedoch in keiner der eingeschlossenen Studien in einer für die durchgeführte Nutzenbewertung laut IQWiG verwertbaren Art untersucht (S. 546). Das Vorgehen, patientenrelevante Endpunkte IQWiG-seitig zu definieren (strukturelle Gelenkveränderungen), die allerdings nicht in den eingeschlossenen Studien untersucht werden, scheint wenig pragmatisch und birgt die Gefahr, vorhandene, auf dem Endpunkt radiologische oder radiografische Progression fußende Evidenz hierdurch zu verwerfen. Dies würde nicht den Maximen der evidenzbasierten Medizin entsprechen, best-mögliche vorhandene Evidenz bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Eine gewisse Abhilfe ist dadurch geschaffen worden, dass das IQWiG im bereits weiter oben erwähnten Anhang I Ergebnisse zur radiografischen

Nullprogression zumindest liefert, so dass sich der Leser des Vorberichts ein eignes Bild von den hierauf beruhenden Ergebnissen machen kann.

Radiologische bzw. radiografische Endpunkte werden in Leitlinien hinsichtlich des Therapieerfolgs und Krankheitsverlaufs genannt, in vielen Studien als primärer Endpunkt zusammen mit weiteren Endpunkten geführt und sind mit Faktoren wie CRP-Level, BSG, weiteren Morbiditätskriterien sowie dem HAQ Score signifikant assoziiert (Weinblatt et al. 2011). In Anbetracht dieser Tatsachen ist der vfa der Auffassung, dass radiologische Endpunkte für die Bewertung von biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln in der Zweitlinientherapie bei der rheumatoiden Arthritis durchaus verwertbar sind und somit auch im Rahmen des nach der Stellungnahme zum Vorbericht folgenden Abschlussberichtes entsprechende Berücksichtigung in der Nutzenbewertung finden sollten.

Sensitivitätsanalysen

Bei 22 der 28 in die Nutzenbewertung vom IQWiG eingeschlossenen Studien waren Therapieanpassungen bei fehlendem Therapieansprechen möglich. Das IQWiG gibt an, dass davon sehr häufig Gebrauch gemacht wurde und zwar in den Placebogruppen viel öfter als bei den Verumarmen. Darüber hinaus brachen viele Studienteilnehmer nach Aussage des IQWiG die Studien wegen fehlender Wirksamkeit vorwiegend in den Placebogruppen ab. Diese Situation der Unbalanciertheit von Therapieanpassungen oder Studienabbrüchen zwischen den Studienarmen wertet der vfa als weiteren Nachweis zur Wirksamkeit und zu einem entsprechenden Nutzen der bDMARDs in der Zweitlinientherapie der RA.

Um das daraus nach Auffassung des IQWiG entstehende Verzerrungspotenzial und seinen Einfluss auf die Ergebnisse zu überprüfen, führte das IQWiG Sensitivitätsanalysen durch. Die Vorgehensweise hierfür wurde über die Allgemeinen Methoden des IQWiG (Version 4.0) und den veröffentlichten Berichtsplan (A10-01) hinausgehend explizit im Vorbericht (A10-01) in Abschnitt 4.4.3 konkretisiert. Dort lautet es, dass das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen konnte. Ein als aufgrund der Sensitivitätsanalyse vom IQWiG nicht robust eingestufte Effekt konnte zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen Nutzen attestiert wurde, also eine Herabstufung der Evidenzstärke bewirken.

Für Responderanalysen ist das IQWiG davon ausgegangen, dass Patienten mit Therapieabbruch bis zum Abbruchzeitpunkt das Zielkriterium nicht erreichten. Es nahm an, dass diese Patienten in beiden Gruppen das Zielkriterium bis zum Studienende mit einer Wahrscheinlichkeit erreicht hätten, die der Responderrate in der Kontrollgruppe (unter Ausschluss der Therapieabbrecher) entspricht. Unter Annahme dieser Rate bestimmte es die Anzahl zusätzlicher Responder unter den Therapieabbrechern der Interventions- und Kontrollgruppe und addierte diese zu den beobachteten Häufigkeiten. Dadurch, dass für die Therapieabbrecher in beiden Behandlungsgruppen durch das IQWiG gleiche Responderraten angenommen werden, wird nach IQWiG der beobachtete Effektschätzer „betragsmäßig“ kleiner. Das Szenario war damit laut IQWiG konservativ.

Im Fall stetiger Endpunkte wurden Sensitivitätsanalysen laut IQWiG nur durchgeführt, wenn in beiden Behandlungsgruppen im Mittel eine Verbesserung beobachtet wurde. Falls Therapieabbrecher mit durch LOCF ersetzten Werten in die Analyse eingingen, kann dies dann nach Auffassung des IQWiG zu einer Überschätzung des Behandlungseffekts führen. Für den Vorbericht wurde angenommen, dass ein Therapieabbrecher über den gesamten Studienverlauf keine Verbesserung erfahren hatte. Lediglich die zwischen den Gruppen differenzielle Rate der Therapieabbrecher war bedeutsam. Die beobachtete Änderung in der Kontrollgruppe zu Studienende konnte als gewichteter Mittelwert aus den Änderungen der Patienten ohne Verbesserung (Therapieabbrechern) und den Änderungen der Patienten, die die Studie bis zum Ende nicht verlassen haben, angesehen werden. Aus diesen Angaben konnte eine theoretische Verbesserung für die Kontrollgruppe berechnet werden unter der Annahme, dass alle Patienten eine mittlere Verbesserung erfahren hätten wie die Patienten ohne Therapieabbruch. In dem denkbaren Fall, dass der differenzielle Anteil der Therapieabbrecher nicht nur keine Verbesserung, sondern sogar eine Verschlechterung hinsichtlich eines jeweiligen Endpunkts im Studienverlauf erfahren hätte, wäre der berichtete Effektschätzer bereits konservativ.

Für unerwünschte Ereignisse wurde für den Vorbericht für den differenziellen Anteil der Abbrecher in der Kontrollgruppe davon ausgegangen, dass die zugehörigen Patienten bis zum Zeitpunkt des Studienabbruches kein Ereignis aufwiesen. Dies wurde vom IQWiG so angenommen, weil in den Studien in der Regel keine Informationen der Art zu entnehmen war, wonach die Anzahl der unerwünschten Ereignisse bei Therapieabbrechern hätte bestimmt werden können. Es wurde weiterhin angenommen, dass bei diesen Patienten mit

Therapieabbruch bis zum Studienende ein Ereignis beobachtet worden wäre mit einer Wahrscheinlichkeit, die der Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse in der Interventionsgruppe (unter Ausschluss der Therapieabbrecher) entspricht.

Sofern der Effektschätzer aus einer solchen Sensitivitätsanalyse (bzw. ein Schätzer aus einer Meta-Analyse auf Grundlage von Sensitivitätsanalysen für die jeweiligen Studien) weiterhin statistisch signifikant war, wurde der Effekt als robust bezeichnet und davon ausgegangen, dass das Vorhandensein des Effekts nicht durch das hohe Verzerrungspotenzial begründet war. Demzufolge wurde die Gesamtaussage zum (Zusatz-)Nutzen oder (geringeren / höheren) Schaden (Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt) in diesem Fall nicht herabgesetzt.

Nach Auffassung des vfa ist das vom IQWiG beschriebene Vorgehen im Rahmen seiner Sensitivitätsanalysen als hyperkonservativ zu bezeichnen. Imputationsmethoden wie LOCF stellen in klinischen Studien mit Arzneimittelinterventionen einen Standard dar, wie der einschlägigen biometrischen Literatur zu entnehmen und aufgrund der Anwendungshäufigkeit in klinischen Studien auch leicht zu erkennen ist. Das IQWiG selber bezeichnet dieses Vorgehen nur als konservativ. In seiner Konsequenz aber, die Evidenzstärke in Abhängigkeit von der über die im Rahmen der Sensitivitätsanalyse beibehaltene statistische Signifikanz der jeweiligen Effektschätzer (im Original: Robustheit der Effekte) herabzustufen, ist der verfolgte Ansatz definitiv hyperkonservativ. Des Weiteren unterscheidet er sich von den Sensitivitätsanalysen wie sie im Berichtsplan (A10-01) und in den allgemeinen Methoden des IQWiG (Version 4.0) zumindest ansatzweise als methodisches Vorgehen beschrieben werden. Das IQWiG nennt zwar sein Vorgehen im Vorbericht (A10-01) „Konkretisierung“, es handelt sich aber nach Auffassung des vfa hierbei um einen bis dato vom IQWiG so nicht umgesetzten Ansatz, der somit die Qualität einer methodischen Änderung bzw. Neuerung erreicht und weit über eine einfache Konkretisierung von Sensitivitätsanalysen hinausgeht. Ferner zitiert das IQWiG keine wissenschaftliche Literatur, die Aussagen zur Validität oder Implementierung dieser Sensitivitätsanalysen trifft. Es scheint sich somit doch eher um ein in der internationalen Literatur unbekanntes Eigenkonstrukt zu handeln.

Bei Meta-Analysen mit bedeutsamer Heterogenität zwischen den Studien, wurde zunächst untersucht, ob eine „betragsmäßige“ Verkleinerung von Effektschätzern zu einer homogenen Situation führen würde. War kein die Heterogenität erklärender Faktor

identifizierbar, wurde in diesen Situationen nicht direkt eine Aussage zum Nutzen abgeleitet. Im Fall binärer Endpunkte wurde der beobachtete Effekt einer Studie verschoben, indem für die Behandlungsgruppe mit der geringeren Ereignishäufigkeit zusätzliche Ereignisse angenommen wurden. Im Fall stetiger Endpunkte wurde die Mittelwertdifferenz betragsmäßig verringert unter Beibehaltung des Standardfehlers des ursprünglichen Effektschätzers. Dies stellt in beiden Fällen eine Verschiebung des jeweiligen Effekts in Richtung eines Nulleffekts dar und ist damit nach Auffassung des IQWiG konservativ hinsichtlich eines Effektnachweises. Sofern sich eine derartige hypothetische Situation so konstruieren ließ, dass die Effektschätzer homogen waren und ein gemeinsamer Schätzer statistisch signifikant war, wurde dieses Ergebnis zur Ableitung einer Aussage zum Nutzen vom IQWiG verwendet. Ergab sich keine Situation, in der der gepoolte Effekt statistisch signifikant war, wurden die beobachteten Ergebnisse ohne Durchführung der Verschiebung des Effekts interpretiert.

Auch hier ist nach Auffassung des vfa das Vorgehen als sehr konservativ zu bezeichnen. Üblicherweise lassen Sensitivitätsanalysen bei heterogenen Meta-Analysen diejenigen Studien, bei denen ausgegangen wird, dass sie die Heterogenität erzeugen, aus bzw. es erfolgt ein iteratives Vorgehen zur Identifizierung der entsprechenden Studien. Nun wird jedoch eine Verschiebung der Effekte unternommen, und zwar in Richtung des Nulleffektes, was wiederum weit über die ansonsten vom IQWiG angewandten Sensitivitätsanalysen für heterogene Meta-Analysen hinausgeht.

Da in den Kontrollgruppen der Anteil der Therapieanpassung bzw. der Therapieabbrüche wegen fehlender Wirksamkeit (und nicht wegen Nebenwirkungen) größer ist, was aufgrund des häufigeren Therapieversagens im Vergleich zu den Verumgruppen auch zu erwarten ist, wird über das Vorgehen der Evidenzabstufung in Kombination mit hyperkonservativen Sensitivitätsanalysen der Nutzen der bDMARDs relativiert bzw. abgeschwächt.

Zusammenfassend gestalten sich die vom IQWiG durchgeführten Sensitivitätsanalysen eher als hyperkonservativ, während die gewählte Vorgehensweise in der Literatur unbekannt ist und den Charakter eines methodischen Eigenkonstrukts einnimmt.

Nutzen-Schaden Abwägung

In der Ergebnisdarstellung der einzelnen bDMARDs wird im Vorbericht (A10-01) zusammenfassend anhand der Allgemeinen Methoden des IQWiG (Version 4.0) nach der Trias Beleg, Hinweis und Anhaltspunkt die Beleglage aller Wirkstoffe endpunktbezogen tabellarisch präsentiert. Die gewählte Art der Darstellung suggeriert beim unbedarften Leser bei Betrachtung der Beleglage anhand der Evidenzstärke der Eindruck, dass Nutzen und Schaden quantitativ gegenübergestellt werden und anhand der Frequenz der Pfeile eine Art Nettonutzen herzuleiten sei, ja sogar die einzelnen bDMARDs untereinander hierdurch vergleichbar werden. Um sicherzustellen, dass der unbedarfte Leser nicht zu solch falschen Schlussfolgerungen kommt, bedarf es hier einer Klarstellung der Sachlage durch einen erklärenden Satz.

Literaturliste

DGRh 2011: Schneider M, Lelgemann M; Abholz H-H, Blumenroth M, Flügge C, Gerken M, Jäniche H, Kunz R, Krüger K, Mau W, Specker C, Zellner M. Interdisziplinäre Leitlinie Management der frühen rheumatoiden Arthritis.

Strangfeld A, Hierse F, Kekow J, von Hinueber U, Tony H-P, Dockhorn R, Listing J, Zink A. Comparative effectiveness of tumour necrosis factor α inhibitors in combination with either methotrexate or leflunomide. Ann Rheum Dis, 2009, 68(12):1856-1862.

Weinblatt ME, Keystone EC, Cohen MD, Freundlich B, Li J, Chon Y, Baumgartner SW. Factors associated with radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis who were treated with methotrexate. J Rheumatol, 2011, 38(2):242-246.