

Kurzfassung

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

Fragestellung

Ziele der vorliegenden Untersuchung waren

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

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

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

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

Methoden

Die Bewertung wurde auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien zur oben genannten Fragestellung vorgenommen. Hierzu wurde eine systematische Literaturrecherche in den folgenden Datenbanken durchgeführt: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials) und BIOSIS Previews. Außerdem erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments). Die systematischen Übersichten wurden hinsichtlich

weiterer relevanter Studien durchsucht. Die Literaturrecherche umfasste den Zeitraum bis zum 10.05.2012. Darüber hinaus wurden Studienregister und öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen durchsucht und es wurde bei den Herstellern der in Deutschland zugelassenen Wirkstoffe (Abatacept, Adalimumab, Anakinra, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab, Rituximab, Tocilizumab) bezüglich relevanter veröffentlichter oder unveröffentlichter Studien angefragt. Zudem wurden die Firmen AstraZeneca GmbH, Merck Serono GmbH und Pfizer Pharma GmbH um eine Vereinbarung zur vollständigen und geregelten Informationsübermittlung von Studienberichten zu Untersuchungen gebeten, in denen deren Präparat als Komparator zu einem der oben genannten Wirkstoffe eingesetzt wurde oder das Präparat selbst zwar nicht relevant für die Bewertung war (Tofacitinib, Atacicept), aber geeignete Vergleichspräparate eingesetzt wurden.

Die Ergebnisse der Suche in bibliografischen Datenbanken und in öffentlich zugänglichen Studienregistern sowie potenziell relevante Zitate aus systematischen Übersichten wurden von 2 Reviewern unabhängig voneinander auf ihre Relevanz bewertet. Das Ergebnis weiterer Suchquellen wurde von einem Reviewer bewertet und das Ergebnis der Bewertung von einem zweiten Reviewer überprüft. Nach einer Bewertung des Verzerrungspotenzials wurden die Ergebnisse der einzelnen Studien, nach Wirkstoffen und Endpunkten geordnet, beschrieben.

Ergebnisse

Die Übersicht in Tabelle 1 zeigt, welche Vergleiche für die bDMARDs vorlagen, wie viele Studien dazu jeweils in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wurden und die jeweilige Anzahl der Patienten. Insgesamt wurden 35 Studien als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung identifiziert. Teilweise waren lediglich Teilpopulationen der Studien für die Nutzenbewertung relevant. Mehrheitlich wurden in allen Studien die Prüf- und die Kontrollintervention zulassungskonform jeweils in Kombination mit Methotrexat (MTX) angewendet und Placebovergleiche untersucht.

Für die auch zur Monotherapie zugelassenen bDMARDs Adalimumab, Etanercept und Tocilizumab wurden für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Studien identifiziert, in denen diese Wirkstoffe in Monotherapie angewendet wurden. Tocilizumab wurde im Vergleich zu Adalimumab bei Patienten mit MTX-Unverträglichkeit untersucht. Etanercept wurde bei Patienten mit MTX-Intoleranz und bei Patienten mit schwerer aktiver und progressiver rheumatoider Arthritis als Monotherapie im Vergleich zu Sulfasalazin bzw. MTX verwendet.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene war für die überwiegende Zahl der Studien niedrig (32 Studien). Für die meisten Ergebnisse lag auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial vor. In 28 Studien waren 4 bis 24 Wochen nach der Randomisierung Therapieanpassungen nach einem unzureichenden Ansprechen auf die Intervention möglich. Häufig wurden die Werte dieser Patienten ab diesem Zeitpunkt per Last-observation-carried-forward (LOCF) bzw. als Nonresponder in der Auswertung berücksichtigt. Da häufig deutlich

unterschiedliche Anteile von Patienten in den Behandlungsgruppen eine Therapieanpassung erhalten bzw. die Studie wegen fehlender Wirksamkeit abgebrochen hatten, waren durch dieses Vorgehen relevante Verzerrungen möglich. Wenn möglich, wurden für die vorliegende Nutzenbewertung entsprechende Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um den verzerrenden Einfluss zu untersuchen.

Tabelle 1: Paarweise Vergleiche der Interventionen mit Studien- und Patientenzahl

Intervention + MTX^a	Kontrolle + MTX^a	Anzahl der Studien	Anzahl der Patienten^b
Abatacept	Placebo	6	2679
Adalimumab	Placebo	6	1508
Anakinra	Placebo	2	1653
Certolizumab pegol	Placebo	4	1286
Etanercept	Placebo	2	548
Etanercept ^c (MTX-Intoleranz)	Sulfasalazin ^c	1	71
Etanercept ^c (Patienten mit schwerer aktiver und progressiver RA)	MTX ^c	1	41
Golimumab (keine Vorbehandlung mit TNF- α -Inhibitoren)	Placebo	2	401
	Placebo (Vorbehandlung mit TNF- α -Inhibitoren)	1	205
Infliximab	Placebo	1	174
Rituximab (keine Vorbehandlung mit Rituximab)	Placebo	1	520
	Placebo (nach fehlendem Ansprechen auf einen Zyklus Rituximab)	1	475
Tocilizumab (mehrheitlich ohne Vorbehandlung mit TNF- α -Inhibitoren)	Placebo	5	2836
	Placebo (Vorbehandlung mit TNF- α -Inhibitoren)	1	335
Direktvergleich:			
Tocilizumab ^c (Patienten, die für eine Weiterbehandlung mit MTX nicht geeignet waren)	Adalimumab ^c	1	326
Summe:		35	13 058
a: wenn nicht anders angegeben			
b: relevante Populationen für die vorliegende Bewertung			
c: Monotherapie			
MTX: Methotrexat, RA: rheumatoide Arthritis, TNF: Tumornekrosefaktor			

Nachfolgend werden die Ergebnisse wirkstoffspezifisch zusammengefasst.

Abatacept

Für Abatacept wurden für die vorliegende Fragestellung 6 Studien, jeweils zum Vergleich von Abatacept + MTX mit Placebo + MTX, eingeschlossen. Aus einer Studie war ausschließlich eine Teilpopulation relevant.

Tabelle 2 enthält die Zusammenfassung der Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung zu Abatacept und Informationen zur Anzahl vorliegender Studien für die jeweiligen Endpunkte sowie zum endpunktbezogenen Verzerrungspotenzial.

Tabelle 2: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Abatacept

Endpunkt [ggf. Messinstrument bzw. Operationalisierung]	Ergebnis der Meta-Analyse bzw. Einzelstudien / Ergebnis aus Relevanzbewertung (sofern durchgeführt) Gruppenunterschied [95 %-KI]^a (Anzahl Studien mit Ergebnissen für die Nutzenbewertung / davon Anzahl Studien mit endpunktbezogen hohem Vzp)
Abatacept + MTX versus Placebo + MTX	
Remission [DAS 28 (CRP) ^b < 2,6]	heterogenes Ergebnis, gleichgerichtete Effekte zugunsten von Abatacept + MTX (4 / 1)
Symptomatik der RA	
Schmerzhafte Gelenke (Anzahl, relative Änderung [%])	heterogenes Ergebnis, gleichgerichtete Effekte zugunsten von Abatacept + MTX (5 / 3)
Geschwollene Gelenke (Anzahl, relative Änderung [%])	heterogenes Ergebnis, gleichgerichtete Effekte zugunsten von Abatacept + MTX (5 / 3)
Schmerz (VAS 100 mm, relative Änderung [%]) ^d	heterogenes Ergebnis, gleichgerichtete und mehrheitlich statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Abatacept + MTX / heterogenes Ergebnis ^e , mehrheitlich lag das 95 %-KI der SMD nicht vollständig unterhalb von -0,2 (6 / 4)
Globale Einschätzung der KA durch den Patienten (VAS 100 mm, relative Änderung [%]) ^d	heterogenes Ergebnis, gleichgerichtete und mehrheitlich statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Abatacept + MTX / heterogenes Ergebnis ^e , mehrheitlich lag das 95 %-KI der SMD vollständig unterhalb von -0,2) (6 / 4); erklärender Faktor könnte der in 1 Studie höhere Anteil von Patienten mit einer Vorbehandlung mit TNF- α -Inhibitoren sein: -0,36 [-0,45; -0,28] ^c
Morgensteifigkeit (Minuten, absolute Änderung)	heterogenes Ergebnis, gleichgerichtete Effekte zugunsten von Abatacept + MTX (2 / 2)
Fatigue (VAS 100 mm, absolute Änderung) ^d	-10,1 [-14,3; -5,91] / -0,40 [-0,56; -0,23] ^e (1 / 1)
Schlafqualität (SPI des MOS-Sleep, Skala 0 bis 100, absolute Änderung) ^d	-3,60 [-6,04; -1,17] / -0,24 [-0,41; -0,08] ^e (1 / 1)
Strukturelle Gelenkveränderungen	nicht untersucht
Körperlicher Funktionsstatus	
Änderungen (HAQ-DI bzw. mHAQ) ^d	heterogenes Ergebnis, gleichgerichtete Effekte zugunsten von Abatacept + MTX / -0,50 [-0,59; -0,40] ^e (6 / 4)
Responderanalyse (HAQ-DI bzw. mHAQ)	Patienten mit einer Verbesserung von $\leq -0,3$: OR: 2,71 [2,15; 3,40] (5 / 3)
Soziales Funktionsniveau	nicht untersucht

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Abatacept (Fortsetzung)

Endpunkt [ggf. Messinstrument bzw. Operationalisierung]	Ergebnis der Meta-Analyse bzw. Einzelstudien / Ergebnis aus Relevanzbewertung (sofern durchgeführt) Gruppenunterschied [95 %-KI]^a (Anzahl Studien mit Ergebnissen für die Nutzenbewertung / davon Anzahl Studien mit endpunktbezogen hohem Vzp)
Abatacept + MTX versus Placebo + MTX	
Gesundheitsbezogene LQ	
Körperliche Gesundheit (SF-36, absolute Änderung) ^f	4,47 [3,47; 5,46] / 0,50 [0,39; 0,61] ^c (5 / 3)
Psychische Gesundheit (SF-36, absolute Änderung) ^f	3,31 [2,29; 4,32] / heterogenes Ergebnis ^c , gleiche Effektrichtung, mehrheitlich lag das 95 %-KI der SMD nicht vollständig oberhalb von 0,2 (5 / 3)
Gesamtmortalität (Todesfälle)	RD: -0,00 [-0,01; 0,00] (6 / 4)
UAW	
Pat. mit mindestens 1 SUE	OR: 0,90[0,64; 1,26] (5 / 3)
Studienabbruch wegen UE	OR: 1,15 [0,69; 1,93] (5 / 3)
Pat. mit mindestens 1 UE	OR: 1,20 [0,95; 1,51] (6 / 4)
Pat. mit mindestens 1 schwerwiegenden Infektion	OR: 1,19 [0,56; 2,54] (5 / 3)
Pat. mit mindestens 1 Infektion	heterogenes Ergebnis, nicht gleichgerichtet und mehrheitlich nicht statistisch signifikant (6 / 4)
<p>a: Mittelwertdifferenz, sofern nicht anders vermerkt b: DAS 28 unter Verwendung des Entzündungsparameters CRP c: Ergebnis aus Meta-Analyse ohne Studie mit höherem Anteil Patienten mit Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren d: Negative Effektschätzer bedeuten hier bessere Werte unter Abatacept + MTX e: SMD in Form von Hedges' g zur Bewertung der Relevanz des statistisch signifikanten Unterschieds. Lag das 95 %-KI nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 bzw. oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2, konnte ein irrelevanter Effekt nicht ausgeschlossen werden. f: Positive Effektschätzer bedeuten hier bessere Werte unter Abatacept + MTX.</p> <p>CRP: C-reaktives Protein, DAS: Disease Activity Score, HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index, KA: Krankheitsaktivität, KI: Konfidenzintervall, LQ: Lebensqualität, mHAQ: modified HAQ, MOS: Medical Outcomes Study, MTX: Methotrexat, OR: Odds Ratio, Pat.: Patienten, RA: rheumatoide Arthritis, RD: Risikodifferenz, SF: Health Survey Short Form, SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz, SPI: Sleep Problem Index, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UAW: unerwünschte Arzneimittelwirkungen, UE: unerwünschtes Ereignis, VAS: visuelle Analogskala, Vzp: Verzerrungspotenzial</p>	

Auf Studienebene hatten alle eingeschlossenen Studien zu Abatacept + MTX ein niedriges Verzerrungspotenzial. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Endpunktebene war, bis auf die Ergebnisse für den Endpunkt der Remission, überwiegend hoch. In den bewerteten Studien brachen unter Placebo + MTX bedeutend mehr Patienten die Studie aufgrund fehlender Wirksamkeit ab bzw. erhielten die Patienten eine Therapieanpassung. Zwar wurden in den meisten Fällen für die Abbrecher statistische Ersetzungsverfahren eingesetzt, aber relevante Verzerrungen waren dennoch möglich, die in der Bewertung zu einem hohen Verzerrungspotenzial führten. Wenn möglich, wurden in diesen Fällen für die vorliegende

Nutzenbewertung Sensitivitätsanalysen zur Untersuchung des verzerrenden Einflusses durchgeführt.

Für die Endpunkte Remission und körperlicher Funktionsstatus zeigten sich heterogene Ergebnisse, wobei die Ergebnisse der Einzelstudien jeweils statistisch signifikant zugunsten von Abatacept + MTX waren. Für die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigte sich, bezogen auf den Teilbereich körperliche Gesundheit, ebenfalls ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Abatacept + MTX bzw. es konnte ein irrelevanter Effekt ausgeschlossen werden. Für die Endpunkte schmerzhaftes Gelenke und Morgensteifigkeit zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität der Ergebnisse mit eindeutiger Ergebnisrichtung, jeweils zugunsten von Abatacept + MTX. Ein möglicher erklärender Faktor für die Heterogenität konnte nicht identifiziert werden. Für die Endpunkte geschwollene Gelenke und globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten zeigte sich ebenfalls eine bedeutsame Heterogenität mit eindeutiger Ergebnisrichtung der Ergebnisse. Als erklärender Faktor für die Heterogenität kam bei diesem Endpunkt jeweils der in einer der Studien größere Anteil von Patienten mit einer Vorbehandlung mit Tumornekrosefaktor(TNF)- α -Inhibitoren infrage. Eine Meta-Analyse ohne diese Studie zeigte jeweils keine bedeutsame Heterogenität mit einem statistisch signifikanten Ergebnis zugunsten von Abatacept + MTX. Bis auf den Endpunkt Remission lag durchweg bzw. mehrheitlich endpunktbezogen ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Auf Basis von Sensitivitätsanalysen (siehe oben) wurden die Ergebnisse als robust eingestuft. Es ergibt sich jeweils ein Beleg für einen Nutzen von Abatacept.

Beim Endpunkt Fatigue zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Abatacept + MTX, wobei ausgeschlossen werden konnte, dass dieses in einem sicher irrelevanten Bereich lag. Da das Ergebnis auf einer Studie mit einem endpunktbezogen hohen Verzerrungspotenzial beruhte, ergibt sich hieraus ein Anhaltspunkt für einen Nutzen von Abatacept.

Für die übrigen Endpunkte ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen oder Schaden, da entweder die Ergebnisse nicht statistisch signifikant waren bzw. ein irrelevanter Effekt nicht ausgeschlossen werden konnte, weil eine bedeutsame Heterogenität der Ergebnisse ohne eindeutige Ergebnisrichtung vorlag, oder aufgrund fehlender Daten.

Relevante Subgruppenanalysen lagen für den Health Assessment Questionnaire (HAQ)-Response für die potenziellen Effektmodifikatoren Alter und Geschlecht vor, die aber keinen Beleg für unterschiedliche Effekte bei jüngeren und älteren Patienten bzw. bei Frauen und Männern lieferten.

In Tabelle 13 ist die Beleglage für Abatacept dargestellt.

Adalimumab

Für Adalimumab wurden für die vorliegende Fragestellung 6 Studien, jeweils zum Vergleich von Adalimumab + MTX mit Placebo + MTX, eingeschlossen. Aus einer Studie war ausschließlich eine Teilpopulation relevant. Tabelle 3 enthält die Zusammenfassung der vorliegenden Nutzenbewertung zu Adalimumab, und Informationen zur Anzahl vorliegender Studien für die jeweiligen Endpunkte sowie zum endpunktbezogenen Verzerrungspotenzial.

Tabelle 3: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Adalimumab

Endpunkt [ggf. Messinstrument bzw. Operationalisierung]	Ergebnis der Meta-Analyse bzw. Einzelstudien / Ergebnis aus Relevanzbewertung (sofern durchgeführt) Gruppenunterschied [95 %-KI]^a (Anzahl Studien mit Ergebnissen für die Nutzen- bewertung / davon Anzahl Studien mit endpunktbezogen hohem Vzp)
Adalimumab + MTX versus Placebo + MTX	
Remission (DAS [CRP] < 2,6) ^b	OR: 4,20 [2,72; 6,47] (6 / 0)
Symptomatik der RA	
Schmerzhafte Gelenke (Anzahl, absolute Änderung) ^c	heterogenes Ergebnis, gleichgerichtete Effekte zugunsten von Adalimumab + MTX (5 / 5)
Geschwollene Gelenke (Anzahl, absolute Änderung) ^c	heterogenes Ergebnis, gleichgerichtete Effekte zugunsten von Adalimumab + MTX (5 / 5)
Schmerz (VAS 100 mm, absolute Änderung) ^c	-14,98 [-18,53; -11,44] / heterogenes Ergebnis ^d , gleiche Effektrichtung, mehrheitlich lag das 95 %-KI der SMD vollständig unterhalb von 0,2 (5 / 5)
Globale Einschätzung der KA durch den Patienten (VAS 100 mm, absolute Änderung) ^c	-15,22 [-18,62; -11,81] / -0,60 [-0,73; -0,47] ^d (5 / 5)
Morgensteifigkeit	
Dauer (Minuten, absolute Änderung) ^c	-24,12 [-45,37; -2,88] (2 / 2)
Responderanalyse (keine Morgensteifigkeit)	Patienten ohne Morgensteifigkeit: OR: 2,82 [1,91; 4,71] (2 / 2)
Fatigue (FACIT-F, absolute Änderung) ^c	4,25 [3,03; 5,47] / 0,46 [0,33; 0,59] ^d (4 / 4)
Schlafqualität (SPI II des MOS-Sleep, Skala 0 bis 100, absolute Änderung) ^c	-4,02 [-8,32; 0,27] (1 / 1)
Strukturelle Gelenkveränderungen	nicht untersucht
Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI bzw. modified kHAQ)	
absolute Änderung ^c	heterogenes Ergebnis, gleichgerichtete Effekte zugunsten von Adalimumab + MTX / heterogenes Ergebnis ^c , gleiche Effektrichtung, mehrheitlich lag das 95 %-KI der SMD vollständig unterhalb von 0,2 (5 / 5)
Responderanalyse (HAQ-DI)	Patienten mit einer Verbesserung von: ≤ -0,22: OR: 2,40 [1,75; 3,29] (2 / 2) ≤ -0,3: OR: 1,64 [1,10; 2,42] (2 / 2) ≤ -0,5: heterogenes Ergebnis, gleiche Effektrichtung zugunsten von Adalimumab + MTX (2 / 2)

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Adalimumab (Fortsetzung)

Endpunkt [ggf. Messinstrument bzw. Operationalisierung]	Ergebnis der Meta-Analyse bzw. Einzelstudien / Ergebnis aus Relevanzbewertung (sofern durchgeführt) Gruppenunterschied [95 %-KI]^a (Anzahl Studien mit Ergebnissen für die Nutzenbewertung / davon Anzahl Studien mit endpunktbezogenem hohem Vzp)
Soziales Funktionsniveau	
Einschränkung der Arbeitsfähigkeit (WLQ, absolute Änderung) ^c	-0,26 [-2,49; 1,97] (1 / 1)
Adalimumab + MTX versus Placebo + MTX	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Körperliche Gesundheit (SF-36, absolute Änderung) ^e	heterogenes Ergebnis, gleichgerichtete Effekte zugunsten von Adalimumab + MTX / heterogenes Ergebnis ^c , gleiche Effektrichtung, mehrheitlich lag das 95 %-KI der SMD vollständig oberhalb von 0,2 (3 / 3)
Psychische Gesundheit (SF-36, absolute Änderung) ^e	2,13 [0,72; 3,55] / 0,21 [0,07; 0,35] ^d (3 / 3)
HUI 2 ^o (absolute Änderung)	0,10 [0,06; 0,14] / 0,41 [0,24; 0,59] ^d (2 / 2)
HUI 3 ^o (absolute Änderung)	heterogenes Ergebnis, gleichgerichtete und statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Adalimumab + MTX / 0,48 [0,23; 0,73] ^d (2 / 2)
EQ-5D	Ergebnis nicht interpretierbar ^f (1 / 1)
Gesamtmortalität (Todesfälle)	RD: 0,01 [-0,00; 0,01] (6 / 5)
UAW	
Pat. mit mindestens 1 SUE	OR: 0,96 [0,56; 1,64] (5 / 4)
Studienabbruch wegen UE	OR: 1,49 [0,93; 2,36] (6 / 5)
Pat. mit mindestens 1 UE	OR: 1,45 [1,06; 1,99] (5 / 4) Unter Berücksichtigung differenzieller Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit bzw. bedeutsamer Unterschiede in Anteilen von Patienten mit einer Therapieanpassung in 3 Studien ist der Effekt nicht als robust einzustufen. OR: 1,29 [0,94; 1,78].
Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Infektion	OR: 2,74 [1,12; 6,69] (6 / 5)
Pat. mit mindestens 1 Infektion	OR: 1,45 [1,15; 1,83] (5 / 4) unter Berücksichtigung differenzieller Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit bzw. bedeutsamer Unterschiede in Anteilen von Patienten mit einer Therapieanpassung in 3 Studien ist der Effekt nicht als robust einzustufen OR: 1,25 [0,99; 1,58].

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Adalimumab (Fortsetzung)

a: Mittelwertdifferenz, sofern nicht anders vermerkt
 b: DAS unter Verwendung des Entzündungsparameters CRP
 c: Negative Effektschätzer bedeuten hier bessere Werte unter Adalimumab + MTX.
 d: SMD in Form von Hedges' g zur Bewertung der Relevanz des statistisch signifikanten Unterschieds. Lag das 95 %-KI nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 bzw. oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2, konnte ein irrelevanter Effekt nicht ausgeschlossen werden.
 e: Positive Effektschätzer bedeuten hier bessere Werte unter Adalimumab + MTX.
 f: Für den EQ-5D liegen nur die Ergebnisse des Gesamtscores vor. Aufgrund fehlender Ergebnisse zum Single Utility Index sind die Ergebnisse zum EQ-5D nicht einschätzbar.
 ACR: American College Of Rheumatology, CRP: C-reaktives Protein, EQ-5D: EuroQol-5D, FACIT-F: Functional assessment of chronic illness therapy – Fatigue, HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index, HUI: Health Utility Index, KA: Krankheitsaktivität, kHAQ: koreanische Version des HAQ, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MOS: Medical Outcomes Study, MTX: Methotrexat, OR: Odds Ratio, Pat.: Patienten, RA: rheumatoide Arthritis, RD: Risikodifferenz, SF: Health Survey Short Form, SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UAW: unerwünschte Arzneimittelwirkungen, UE: unerwünschtes Ereignis, VAS: visuelle Analogskala, Vz: Verzerrungspotenzial, WLQ: Work Limitations Questionnaire

Auf Studienebene hatten 5 der eingeschlossenen Studien zu Adalimumab + MTX ein niedriges Verzerrungspotenzial. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Endpunktebene war, bis auf die Ergebnisse für den Endpunkt der Remission, überwiegend hoch. Zumeist war dies darauf zurückzuführen, dass bedeutend mehr Patienten der Placebo + MTX-Gruppe die Studie aufgrund fehlender Wirksamkeit frühzeitig abgebrochen hatten. Zwar wurden für die Abbrecher statistische Ersetzungsverfahren eingesetzt, aber relevante Verzerrungen waren dennoch möglich. Wenn möglich, wurden in diesen Fällen für die vorliegende Nutzenbewertung Sensitivitätsanalysen zur Untersuchung des verzerrenden Einflusses durchgeführt.

Für die Endpunkte Remission, schmerzhaftes / geschwollene Gelenke, Schmerz, globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten, Morgensteifigkeit, Fatigue, körperlicher Funktionsstatus und gesundheitsbezogene Lebensqualität bezogen auf den Teilbereich körperliche Gesundheit gemessen mit dem Health Survey Short Form(SF)-36 sowie weitere Teilbereiche der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mit dem Health Utility Index (HUI) zeigten sich statistisch signifikante Ergebnisse bzw. konnte ein irrelevanter Effekt ausgeschlossen werden oder es zeigte sich bei bedeutsamer Heterogenität der Ergebnisse eine eindeutige Ergebnisrichtung, jeweils zugunsten von Adalimumab + MTX. Mit Ausnahme des Endpunkts Remission lag durchweg ein endpunktbezogenes hohes Verzerrungspotenzial vor. Auf Basis von Sensitivitätsanalysen (siehe oben) wurden die Ergebnisse als robust eingestuft. Hieraus ergibt sich jeweils ein Beleg für einen Nutzen von Adalimumab.

Für den Endpunkt Patienten mit mindestens einer schwerwiegenden Infektion zeigte die Meta-Analyse ein statistisch signifikantes Ergebnis. Es lag zwar überwiegend ein endpunktbezogenes hohes Verzerrungspotenzial vor, auf Basis einer Sensitivitätsanalyse wurde

der Effekt aber als robust eingestuft. Hieraus ergibt sich ein Beleg für einen Schaden von Adalimumab.

Für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse und die Gesamtrate der Infektionen lag jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Adalimumab + MTX vor. Aufgrund des mehrheitlich endpunktbezogen hohen Verzerrungspotenzials ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen Schaden von Adalimumab.

Für die übrigen Endpunkte ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen oder Schaden, da die Ergebnisse nicht statistisch signifikant waren bzw. nicht ausgeschlossen werden konnte, dass ein Effekt in einem sicher irrelevanten Bereich lag, oder aufgrund fehlender Daten.

Relevante Subgruppenanalysen lagen für die Endpunkte geschwollene Gelenke, schmerzhafte Gelenke und HAQ (Änderungen) hinsichtlich des potenziellen Effektmodifikators Geschlecht vor. Hier wurde jedoch keine Interaktion festgestellt. Damit lag kein Beleg für unterschiedliche Effekte bei Frauen und Männern vor.

In Tabelle 13 ist die Beleglage für Adalimumab dargestellt.

Anakinra

Für Anakinra wurden für die vorliegende Fragestellung 2 Studien, jeweils zum Vergleich von Anakinra + MTX mit Placebo + MTX, eingeschlossen. Aus einer Studie war ausschließlich eine Teilpopulation relevant, für die allerdings ausschließlich Daten für die Gesamtrate der schwerwiegenden Infektionen vorlagen.

Tabelle 4 enthält die Zusammenfassung der Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung zu Anakinra und Informationen zur Anzahl vorliegender Studien für die jeweiligen Endpunkte sowie zum endpunktbezogenen Verzerrungspotenzial.

Tabelle 4: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Anakinra

Endpunkt [ggf. Messinstrument bzw. Operationalisierung]	Ergebnis der Meta-Analyse bzw. Einzelstudien / Ergebnis aus Relevanzbewertung (sofern durchgeführt) Gruppenunterschied [95 %-KI]^a (Anzahl Studien mit Ergebnissen für die Nutzen- bewertung / davon Anzahl Studien mit endpunktbezogen hohem Vzp)
Anakinra + MTX versus Placebo + MTX	
Remission	nicht untersucht
Symptomatik der RA	
Schmerzhafte Gelenke (Anzahl, absolute Änderung) ^b	-2,10 [-4,26; -0,06] (1 / 0)
Geschwollene Gelenke (Anzahl, absolute Änderung) ^b	-2,04 [-3,58; -0,50] (1 / 0)
Schmerz (VAS 100 mm, absolute Änderung) ^b	-5,16 [-9,46; -0,86] / -0,22 [-0,40; -0,04] ^c (1 / 0)
Globale Einschätzung der KA durch den Patienten (VAS 100 mm, absolute Änderung) ^b	-8,17 [-12,26; -4,08] / -0,26 [-0,39; -0,13] ^c (1 / 0)
Morgensteifigkeit (Minuten, absolute Änderung) ^b	-4,15 [-19,15; 10,85] (1 / 0)
Strukturelle Gelenkveränderungen	nicht untersucht
Körperlicher Funktionsstatus	
Änderungen (HAQ-DI)	Für die Einzelstudie lag auch eine adäquate Responderanalyse vor, die die primär relevante Analyse für die vorliegende Nutzenbewertung darstellte.
Responderanalyse (HAQ-DI)	Patienten mit einer Verbesserung von $\leq -0,22$: OR: 1,83 [1,36; 2,46] (1 / 1)
Soziales Funktionsniveau	nicht untersucht
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Körperliche Gesundheit (SF-36, absolute Änderung) ^d	2,78 [1,30; 4,26] / 0,35 [0,16; 0,54] ^c (1 / 0)
Psychische Gesundheit (SF-36, absolute Änderung) ^d	0,09 [-1,64; 1,82] (1 / 0)
Gesamtmortalität (Todesfälle)	p = 0,671 ^e (1 / 1)
UAW	
Pat. mit mindestens 1 SUE	p = 0,951 ^e (1 / 1)
Studienabbruch wegen UE	p = 0,429 ^e (1 / 1)
Pat. mit mindestens 1 UE	p = 0,069 ^e (1 / 1)
Pat. mit mindestens 1 schwerwiegenden Infektion	heterogenes Ergebnis (keine gleichgerichteten oder statistisch signifikanten Ergebnisse) (2 / 2)
Pat. mit mindestens 1 Infektion	p = 0,391 ^e (1 / 1)

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Anakinra (Fortsetzung)

a: Mittelwertdifferenz, sofern nicht anders vermerkt
 b: Negative Effektschätzer bedeuten hier bessere Werte unter Anakinra + MTX.
 c: SMD in Form von Hedges' g zur Bewertung der Relevanz des statistisch signifikanten Unterschieds. Lag das 95 %-KI nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$ bzw. oberhalb der Irrelevanzschwelle von $0,2$, konnte ein irrelevanter Effekt nicht ausgeschlossen werden.
 d: Positive Effektschätzer bedeuten hier bessere Werte unter Anakinra + MTX.
 e: ausschließlich p-Wert in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt
 HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index, KA: Krankheitsaktivität, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, OR: Odds Ratio, Pat.: Patienten, RA: rheumatoide Arthritis, SF: Health Survey Short Form, SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UAW: unerwünschte Arzneimittelwirkungen, UE: unerwünschtes Ereignis, VAS: visuelle Analogskala, Vzp: Verzerrungspotenzial

Auf Studienebene lag für eine der beiden Studien ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Auf Endpunktebene war es ausschließlich für die Endpunkte mit stetigem Messniveau niedrig, da diese nur von der Studie mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial auf Studienebene berichtet wurden.

Für die Endpunkte schmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke und körperlicher Funktionsstatus lag jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Anakinra + MTX vor. Die Ergebnisse zu den Gelenken beruhten jeweils auf einer Studie mit einem endpunktbezogen niedrigen Verzerrungspotenzial. Für den körperlichen Funktionsstatus beruhte das Ergebnis auf einer adäquaten Responderanalyse, ebenfalls aus einer Studie, aber mit einem endpunktbezogen hohen Verzerrungspotenzial. Das hohe Verzerrungspotenzial war maßgeblich auf das unklare Ersetzungsverfahren zurückzuführen. Eine Sensitivitätsanalyse im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung bestätigte das Vorliegen eines Effekts, sodass das Ergebnis als robust angesehen wurde. Hieraus ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen Nutzen von Anakinra.

Für die übrigen Endpunkte ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen oder Schaden, da entweder die Ergebnisse nicht statistisch signifikant waren bzw. nicht ausgeschlossen werden konnte, dass ein Effekt in einem sicher irrelevanten Bereich lag, eine bedeutsame Heterogenität in der Meta-Analyse der Ergebnisse ohne eindeutige Ergebnisrichtung vorlag oder aufgrund fehlender Daten.

Relevante Subgruppenanalysen lagen nicht vor.

In Tabelle 13 ist die Beleglage für Anakinra dargestellt.

Certolizumab pegol

Für Certolizumab pegol wurden für die vorliegende Fragestellung 4 Studien, jeweils zum Vergleich von Certolizumab pegol + MTX mit Placebo + MTX, eingeschlossen.

Tabelle 5 enthält die Zusammenfassung der Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung zu Certolizumab pegol und Informationen zur Anzahl vorliegender Studien für die jeweiligen Endpunkte sowie zum endpunktbezogenen Verzerrungspotenzial.

Tabelle 5: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Certolizumab pegol

Endpunkt [ggf. Messinstrument bzw. Operationalisierung]	Ergebnis der Meta-Analyse bzw. Einzelstudien / Ergebnis aus Relevanzbewertung (sofern durchgeführt) Gruppenunterschied [95 %-KI]^a (Anzahl Studien mit Ergebnissen für die Nutzen- bewertung / davon Anzahl Studien mit endpunktbezogen hohem Vzp)
Certolizumab + MTX versus Placebo + MTX	
Remission (DAS 28 [BSG] ^b < 2,6)	OR: 10,35 [4,70; 22,75] (3 / 0)
Symptomatik der RA	
Schmerzhafte Gelenke (Anzahl, absolute Änderung) ^c	heterogenes Ergebnis, gleichgerichtete Effekte zugunsten von Certolizumab + MTX (4 / 3); erklärender Faktor könnte die teilweise Verabreichung von anderen DMARDs als MTX in einer der Studien sein: -11,57 [-13,70; -9,44] ^d
Geschwollene Gelenke (Anzahl, absolute Änderung) ^c	heterogenes Ergebnis, gleichgerichtete Effekte zugunsten von Certolizumab + MTX (4 / 3); erklärender Faktor könnte die teilweise Verabreichung von anderen DMARDs als MTX in einer der Studien sein: -9,25 [-10,71; -7,79] ^d
Schmerz (VAS 100 mm, absolute Änderung) ^c	-16,66 [-20,16; -13,17] / -0,55 [-0,67; -0,43] ^e (4 / 3)
Responderanalyse (VAS 100 mm) ^f	OR: 2,61 [1,42; 4,81] (1 / 0)
Globale Einschätzung der KA durch den Patienten (VAS 100 mm, absolute Änderung) ^c	heterogenes Ergebnis, gleichgerichtete Effekte zugunsten von Certolizumab + MTX / -0,57 [-0,69; -0,45] ^e (4 / 3)
Morgensteifigkeit (Stunden, absolute Änderung)	heterogenes Ergebnis, gleichgerichtete Effekte zugunsten von Certolizumab pegol + MTX. Ergebnis wird in einer Sensitivitätsanalyse nicht bestätigt (3 / 3)
Fatigue (FAS, absolute Änderung) ^c	-0,96 [-1,34; -0,58] / -0,29 [-0,42; -0,17] ^e (3 / 2)
Strukturelle Gelenkveränderungen	nicht untersucht
Körperlicher Funktionsstatus	
(HAQ-DI, absolute Änderung) ^c	heterogenes Ergebnis, gleichgerichtete Effekte zugunsten von Certolizumab + MTX / -0,48 [-0,61; -0,35] ^e (4 / 3)
Responderanalyse	Patienten mit einer Verbesserung von: ≤ -0,22: OR: 1,85 [1,02; 3,45] (1 / 0)

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Certolizumab pegol (Fortsetzung)

Endpunkt [ggf. Messinstrument bzw. Operationalisierung]	Ergebnis der Meta-Analyse bzw. Einzelstudien / Ergebnis aus Relevanzbewertung (sofern durchgeführt) Gruppenunterschied [95 %-KI]^a (Anzahl Studien mit Ergebnissen für die Nutzenbewertung / davon Anzahl Studien mit endpunktbezogenem hohem Vzp)
Soziales Funktionsniveau (WPAI-RA, absolute Änderungen) ^c	
Absentismus	-15,14 [-33,83; 3,55] (1 / 1) ^g
Präsentismus	-15,5 [-30,93; -0,07] (1 / 1) ^g
Beeinträchtigung der Arbeit insgesamt durch die Erkrankung	-13,01 [-31,65; 5,63] (1 / 1) ^g
Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten durch die Erkrankung	-15,19 [-22,25; -8,12] (1 / 1)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Körperliche Gesundheit (SF-36, absolute Änderung) ^f	3,32 [2,04; 4,60] / 0,30 [0,18; 0,42] ^e (4 / 3)
Psychische Gesundheit (SF-36, absolute Änderung) ^f	2,47 [0,67; 4,27] / heterogenes Ergebnis, mehrheitlich lag das 95 %-KI der SMD nicht vollständig oberhalb von 0,2 (4 / 3)
EQ-5D-VAS 20 cm (Spanne von 0 - 100, absolute Änderung) ^f	Ergebnis nicht interpretierbar
Gesamt mortalität (Todesfälle)	RD: 0,00 [-0,01; 0,01] (4 / 3)
Certolizumab + MTX versus Placebo + MTX	
UAW	
Pat. mit mindestens 1 SUE	OR: 1,86 [0,95; 3,65] (4 / 3)
Studienabbruch wegen UE	OR: 1,76 [0,89; 3,48] (4 / 3)
Pat. mit mindestens 1 UE	heterogenes Ergebnis, gleichgerichtete Effekte, davon einer statistisch signifikant zuungunsten von Certolizumab pegol + MTX (4 / 3)
Pat. mit mindestens 1 schwerwiegenden Infektion	OR: 4,34 [1,48; 12,69] (4 / 3) unter Berücksichtigung differenzieller Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit bzw. bedeutsamer Unterschiede in Anteilen von Patienten mit einer Therapieanpassung in 3 Studien ist der Effekt nicht als robust einzustufen: OR: 1,54 [0,77; 3,11].
Pat. mit mindestens 1 Infektion	heterogenes Ergebnis, Effekte nicht gleichgerichtet, davon einer statistisch signifikant (52 W) zuungunsten von Certolizumab pegol + MTX. Sensitivitätsanalyse nicht robust (4 / 3)

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Certolizumab pegol (Fortsetzung)

a: Mittelwertdifferenz, sofern nicht anders vermerkt
 b: DAS 28 unter Verwendung des Entzündungsparameters BSG
 c: Negative Effektschätzer bedeuten hier bessere Werte unter Certolizumab pegol + MTX
 d: Ergebnis aus Meta-Analyse ohne Studien, in denen teilweise andere DMARDs als MTX gegeben wurden
 e: SMD in Form von Hedges' g zur Bewertung der Relevanz des statistisch signifikanten Unterschieds. Lag das 95 %-KI nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 bzw. oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2, konnte ein irrelevanter Effekt nicht ausgeschlossen werden.
 f: Positive Effektschätzer bedeuten hier bessere Werte unter Certolizumab pegol + MTX
 g: Ergebnisse nicht interpretierbar, da unklar, ob ausreichend Patienten in die Bewertung einbezogen wurden
 BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, DAS: Disease Activity Score, DMARD: Disease-Modifying Antirheumatic Drug, EQ-5D: EuroQol-5D, FAS: Fatigue Assessment Scale, HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index, KA: Krankheitsaktivität, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, OR: Odds Ratio, Pat.: Patienten, RA: rheumatoide Arthritis, RD: Risikodifferenz, SF: Health Survey Short Form, SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UAW: unerwünschte Arzneimittelwirkungen, UE: unerwünschtes Ereignis, VAS: visuelle Analogskala, Vzp: Verzerrungspotenzial, WPAI-RA: Work Productivity and Activity Impairment-rheumatoide Arthritis

Auf Studienebene lag für alle Studien ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Auf Endpunktebene war das Verzerrungspotenzial, bis auf die Ergebnisse für den Endpunkt der Remission und die Ergebnisse der Studie C870-076, generell hoch, obwohl Therapieabbrecher in der Analyse berücksichtigt wurden. Wenn möglich, wurden in diesen Fällen für die vorliegende Nutzenbewertung Sensitivitätsanalysen zur Untersuchung des verzerrenden Einflusses durchgeführt.

Certolizumab pegol + MTX

In der Kombinationstherapie Certolizumab pegol + MTX zeigte sich für den Endpunkt Remission ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Certolizumab pegol + MTX basierend auf 3 Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial. Auch für die Endpunkte schmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke, Schmerz, globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten und körperlicher Funktionsstatus zeigten sich statistisch signifikante Ergebnisse bzw. konnte ein irrelevanter Effekt ausgeschlossen werden oder es zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität der Ergebnisse mit eindeutiger Ergebnisrichtung, jeweils zugunsten von Certolizumab pegol + MTX. Eine Erklärung für die vorliegende Heterogenität bei den Endpunkten schmerzhafte Gelenke und geschwollene Gelenke könnte die teilweise Verabreichung von anderen DMARDs als MTX in einer der eingeschlossenen Studien sein. Für diese Endpunkte lag in 3 von 4 Studien jeweils endpunktbezogen ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Auf Basis von Sensitivitätsanalysen (siehe oben) wurden die Ergebnisse als robust eingestuft. Zusätzlich lag für den Endpunkt Schmerz eine statistisch signifikante Responderanalyse vor. Hieraus ergibt sich jeweils ein Beleg für einen Nutzen von Certolizumab pegol. Für die Morgensteifigkeit wurden die Ergebnisse in der Sensitivitätsanalyse nicht bestätigt und entsprechend nur ein Hinweis auf einen Nutzen von Certolizumab pegol abgeleitet.

Für schwerwiegende Infektionen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Certolizumab pegol + MTX. Aufgrund des durchweg endpunktbezogen hohen Verzerrungspotenzials ergibt sich ein Hinweis auf einen Schaden von Certolizumab pegol. Für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität der Ergebnisse. Ursächlich hierfür könnte die unterschiedliche Studiendauer sein. In der einzigen 52-Wochen-Studie lag ein statistisch signifikantes Ergebnis vor, das zuungunsten von Certolizumab pegol + MTX ausfiel. Hieraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Schaden von Certolizumab pegol.

Für den Endpunkt soziales Funktionsniveau lag für alle untersuchten Einzelendpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial mit Ergebnissen aus einer Studie vor. Die Ergebnisse waren bis auf den Einzelendpunkt Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten durch die Erkrankung nicht interpretierbar, da unklar blieb, ob tatsächlich ausreichend Patienten in die Auswertung einbezogen wurden. Entsprechend ergibt sich für die Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten durch die Erkrankung ein Anhaltspunkt für einen Nutzen, für alle anderen Einzelendpunkte ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen aufgrund der unzureichenden Datenlage.

Für die übrigen Endpunkte ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen oder Schaden, da entweder die Ergebnisse nicht statistisch signifikant waren bzw. nicht ausgeschlossen werden konnte, dass ein Effekt in einem sicher irrelevanten Bereich lag, oder aufgrund fehlender bzw. nicht verwertbarer Daten.

Relevante Subgruppenanalysen lagen nicht vor.

In Tabelle 13 ist die Beleglage für Certolizumab pegol dargestellt.

Etanercept

Für Etanercept wurden für die vorliegende Fragestellung insgesamt 4 Studien eingeschlossen. In 2 Studien wurde Etanercept + MTX mit Placebo + MTX verglichen. Zusätzlich wurde die Anwendung von Etanercept in der Monotherapie jeweils in einer Studie im Vergleich zu Sulfasalazin bzw. zu MTX bei Patienten mit MTX-Intoleranz bzw. schwerer aktiver und progressiver rheumatoider Arthritis untersucht.

Tabelle 6 und Tabelle 7 enthalten die Zusammenfassung der Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung zu Etanercept und Informationen zur Anzahl vorliegender Studien für die jeweiligen Endpunkte sowie zum endpunktbezogenen Verzerrungspotenzial. Da die Studien zu Etanercept + MTX deutlich unterschiedliche Studiendauern hatten, wurde auf die metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse verzichtet.

Tabelle 6: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Etanercept (Vergleich Etanercept + MTX vs. Placebo + MTX)

Endpunkt [ggf. Messinstrument bzw. Operationalisierung]	Ergebnis der Meta-Analyse bzw. Einzelstudien / Ergebnis aus Relevanzbewertung (sofern durchgeführt) Gruppenunterschied [95 %-KI] ^{a, b} (Anzahl Studien mit Ergebnissen für die Nutzen- bewertung / davon Anzahl Studien mit endpunktbezogen hohem Vzp)	
	24 Wochen	164 Wochen
	Etanercept + MTX versus Placebo + MTX	
Remission (DAS 28 [BSG] ^c < 2,6)	OR: 2,57 [0,52; 12,75] (1 / 1)	OR: 2,90 [1,90; 4,43] (1 / 0)
Symptomatik der RA		
Schmerzhafte Gelenke (Anzahl, relative Änderung [%]) ^d	-31,4 [-47,26; -15,54] (1 / 1)	-16,2 [-28,48; -3,92] (1 / 1)
Geschwollene Gelenke (Anzahl, relative Änderung [%]) ^d	-33,7 [-52,24; -15,16] (1 / 1)	-16,4 [-28,82; -3,97] (1 / 1)
Schmerz (VAS 100 mm) ^d	[relative Änderung (%)] -56,4 [-92,32; -20,48] / -0,68 [-1,14; -0,23] ^e (1 / 1)	[absolute Änderung] -14,72 [-25,87; -3,57] / -0,24 [-0,42; -0,06] ^e (1 / 1)
Globale Einschätzung der KA durch den Patienten (VAS 100 mm) ^d	[relative Änderung (%)] -37,6 [-61,2; -14,00] / -0,69 [-1,15; -0,24] ^e (1 / 1)	[absolute Änderung] -14,7 [-25,8; -3,6] / -0,24 [-0,43; -0,06] ^e (1 / 1)
Einschätzung der allgemeinen Gesundheit durch den Patienten (VAS 100 mm) ^d	nicht untersucht	[absolute Änderung] -19,0 [-33,40; -4,60] / -0,24 [-0,42; -0,06] ^e (1 / 1)
Morgensteifigkeit (Minuten) ^d	p < 0,001 ^f (Unterschied zugunsten von Etanercept + MTX) (1 / 1)	[absolute Änderung] -104 [-182,81; -25,19] (1 / 1)
Strukturelle Gelenkveränderungen		
Körperlicher Funktionsstatus		
absolute Änderung (HAQ-DI) ^d	-0,50 [-0,79; -0,21] / -0,75 [-1,20; -0,30] ^e (1 / 1)	-1,0 [-1,76; -0,24] ^f (1 / 1)
Responderanalyse (HAQ-DI)	nicht untersucht	Patienten mit einer Verbesserung von: ≤ -0,22: OR: 2,49 [1,53; 4,05] ≤ -0,5: OR: 2,88 [1,96; 4,23] ≤ -0,8: OR: 3,03 [2,07; 4,43] (1 / 1)
Soziales Funktionsniveau		
Arbeitsbeendigung	nicht untersucht	keine verwertbaren Ergebnisse
Reduktion der Arbeitstage		keine verwertbaren Ergebnisse
Arbeitsausfall		keine verwertbaren Ergebnisse

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Etanercept (Vergleich Etanercept + MTX vs. Placebo + MTX) (Fortsetzung)

Endpunkt [ggf. Messinstrument bzw. Operationalisierung]	Ergebnis der Meta-Analyse bzw. Einzelstudien / Ergebnis aus Relevanzbewertung (sofern durchgeführt) Gruppenunterschied [95 %-KI] ^{a, b} (Anzahl Studien mit Ergebnissen für die Nutzen- bewertung / davon Anzahl Studien mit endpunktbezogen hohem Vzp)	
	24 Wochen	164 Wochen
Etanercept + MTX versus Placebo + MTX		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D-VAS 20 cm [Spanne von 0–100, absolute Änderung]) ^e	nicht untersucht	-12,8 [-22,50; -3,10] / 0,24 [0,06; 0,42] ^e (1 / 1)
Gesamtmortalität (Todesfälle)	p = 1 ^h (1 / 1)	p = 0,585 ^h (1 / 1)
UAW		
Pat. mit mindestens 1 SUE	p = 0,228 ^h (1 / 1)	p = 0,214 ^h (1 / 1)
Studienabbruch wegen UE	p = 1,000 ^h (1 / 1)	p = 0,123 ^h (1 / 1)
Pat. mit mindestens 1 UE	p = 0,403 ^h (1 / 1)	p = 0,636 ^h (1 / 1)
Pat. mit mindestens 1 schwerwiegenden Infektion	p = 0,496 ^h (1 / 1)	p = 0,768 ^h (1 / 1)
Pat. mit mindestens 1 Infektion	p = 0,315 ^h (1 / 1)	p = 0,538 ^h (1 / 1)
<p>a: Mittelwertdifferenz, sofern nicht anders vermerkt b: Ergebnisse aufgrund sehr unterschiedlicher Studiendauern nicht metaanalytisch zusammengefasst c: DAS 28 unter Verwendung des Entzündungsparameters BSG d: Negative Effektschätzer bedeuten hier bessere Werte unter Etanercept + MTX e: SMD in Form von Hedges' g zur Bewertung der Relevanz des statistisch signifikanten Unterschieds. Lag das 95 %-KI nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 bzw. oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2, konnte ein irrelevanter Effekt nicht ausgeschlossen werden. f: keine Relevanzbewertung, da für den identischen Studienpool eine Responderanalyse vorlag g: Positive Effektschätzer bedeuten hier bessere Werte unter Etanercept + MTX h: ausschließlich p-Wert in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt</p> <p>BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, DAS: Disease Activity Score, EQ-5D: EuroQol-5D, HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index, KA: Krankheitsaktivität, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, OR: Odds Ratio, Pat.: Patienten, RA: rheumatoide Arthritis, SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UAW: unerwünschte Arzneimittelwirkungen, UE: unerwünschtes Ereignis, VAS: visuelle Analogskala, Vzp: Verzerrungspotenzial</p>		

Tabelle 7: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Etanercept (Etanercept-Monotherapie)

Endpunkt [ggf. Messinstrument bzw. Operationalisierung]	Ergebnis der Meta-Analyse bzw. Einzelstudien / Ergebnis aus Relevanzbewertung (sofern durchgeführt) Gruppenunterschied [95 %-KI] ^{a, b} (Anzahl Studien mit Ergebnissen für die Nutzen- bewertung / davon Anzahl Studien mit endpunktbezogen hohem Vzp)	
	vs. Sulfasalazin (MTX- Intoleranz)	vs. MTX (schwere aktive und progressive RA)
Etanercept-Monotherapie		
Remission (DAS 28 [BSG] ^c < 2,6)	OR: 8,60 [0,47; 156,13] (1 / 1)	OR: 14,00 [1,53; 128,49] (1 / 1)
Symptomatik der RA		
Schmerzhafte Gelenke (Anzahl, relative Änderung [%]) ^d	-45,99 [-67,55; -24,43] (1 / 1)	-31,9 [-54,86; -8,96] (1 / 1)
Geschwollene Gelenke (Anzahl, relative Änderung [%]) ^d	-34,47 [-62,48; -6,46] (1 / 1)	-35,9 [-64,46; -7,34] (1 / 1)
Schmerz (VAS 100 mm [absolute Änderung]) ^d	-44,84 [-70,90; -18,78] / -0,87 [-1,40, -0,34] ^e (1 / 1)	-42,7 [-69,54; -15,85] / -0,96 [-1,62; -0,31] ^e (1 / 1)
Globale Einschätzung der KA durch den Patienten (VAS 100 mm [absolute Änderung]) ^d	-34,31 [-51,90; -16,72] / -0,98 [-1,52; -0,45] ^e (1 / 1)	-38,4 [-64,25; -12,50] / -0,90 [-1,55; -0,25] ^e (1 / 1)
Einschätzung der allgemeinen Gesundheit durch den Patienten (VAS 100 mm [absolute Änderung]) ^d	-37,90 [-58,33; -17,47] / -0,94 [-1,47; -0,40] ^e (1 / 1)	-36,4 [-61,88; -10,83] / -0,86 [-1,51; -0,22] ^e (1 / 1)
Morgensteifigkeit (Minuten, absolute Änderung) ^d	-297,51 [-491,96; -103,06] (1 / 1)	-229,7 [-418,63; -40,74] (1 / 1)
Strukturelle Gelenkveränderungen	nicht untersucht	
Körperlicher Funktionsstatus		
relative Änderung (HAQ-DI) ^d	-30,71 [-53,96; -7,46] ^f (1 / 1)	-54,9 [-97,78; -11,92] / -0,77 [-1,41; -0,13] ^e (1 / 1)
Responderanalyse (HAQ-DI)	Patienten mit einer Verbesserung von: ≤ -0,22: OR: 4,67 [1,57; 13,89] (1 / 1)	
Soziales Funktionsniveau	nicht untersucht	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	nicht untersucht	
Gesamtmortalität (Todesfälle)	Ergebnis nicht ausreichend dargestellt (1 / 1)	p > 0,999 ^h (1 / 1)

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Etanercept (Etanercept-Monotherapie)
(Fortsetzung)

UAW		
Pat. mit mindestens 1 SUE	$p > 0,999^h$ (1 / 1)	$p = 0,86^h$ (1 / 1)
Studienabbruch wegen UE	$p = 0,88^h$ (1 / 1)	$p = 0,70^h$ (1 / 1)
Pat. mit mindestens 1 UE	$p = 0,30^h$ (1 / 1)	$p = 0,35^h$ (1 / 1)
Pat. mit mindestens 1 schwerwiegenden Infektion	$p > 0,999^h$ (1 / 1)	$p > 0,999^h$ (1 / 1)
Pat. mit mindestens 1 Infektion	$p = 0,45^h$ (1 / 1)	$p = 0,57^h$ (1 / 1)
<p>a: Mittelwertdifferenz, sofern nicht anders vermerkt b: Ergebnisse aufgrund sehr unterschiedlicher Studiendauern nicht metaanalytisch zusammengefasst c: DAS 28 unter Verwendung des Entzündungsparameters BSG d: Negative Effektschätzer bedeuten hier bessere Werte unter Etanercept + MTX e: SMD in Form von Hedges' g zur Bewertung der Relevanz des statistisch signifikanten Unterschieds. Lag das 95 %-KI nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von $-0,2$ bzw. oberhalb der Irrelevanzschwelle von $0,2$, konnte ein irrelevanter Effekt nicht ausgeschlossen werden. f: keine Relevanzbewertung, da für den identischen Studienpool eine Responderanalyse vorlag g: Positive Effektschätzer bedeuten hier bessere Werte unter Etanercept + MTX h: ausschließlich p-Wert in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, DAS: Disease Activity Score, HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index, KA: Krankheitsaktivität, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, OR: Odds Ratio, Pat.: Patienten, RA: rheumatoide Arthritis, SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UAW: unerwünschte Arzneimittelwirkungen, UE: unerwünschtes Ereignis, VAS: visuelle Analogskala, Vzp: Verzerrungspotenzial</p>		

Etanercept + MTX

Auf Studienebene lag für beide Studien jeweils ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Endpunktebene war, bis auf die Ergebnisse für den Endpunkt Remission in der Studie 0881A1-308-EU/AU (TEMPO), generell hoch. Einer der Gründe, der meist und für beide Studien zutraf, war, dass unter Placebo + MTX bedeutend mehr Patienten die Studien vorzeitig wegen fehlender Wirksamkeit abgebrochen hatten. Zwar wurden für die Abbrecher statistische Ersetzungsverfahren eingesetzt, aber relevante Verzerrungen waren dennoch möglich. Wenn möglich, wurden in diesen Fällen für die vorliegende Nutzenbewertung Sensitivitätsanalysen zur Untersuchung des verzerrenden Einflusses durchgeführt.

Für den Endpunkt Remission zeigte sich in der größeren der beiden Studien ein statistisch signifikanter Effekt bei einem niedrigen Verzerrungspotenzial. Das Ergebnis der kleineren Studie mit einem hohen Verzerrungspotenzial war nicht statistisch signifikant, der Effekt zeigte jedoch in die gleiche Richtung. Für den Endpunkt Remission ergibt sich hieraus ein Hinweis auf einen Nutzen von Etanercept + MTX.

Für die Endpunkte schmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke, Morgensteifigkeit und körperlicher Funktionsstatus zeigten sich statistisch signifikante Ergebnisse bzw. ein irrelevanter Effekt konnte ausgeschlossen werden. Für die Endpunkte lag endpunktbezogen

jeweils ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Für den Endpunkt Morgensteifigkeit zeigte sich in beiden Studien ebenfalls ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Etanercept + MTX. Da die Daten der deutlich kleineren Studien aber nicht eindeutig interpretierbar waren, jedoch der Effekt in die gleiche Richtung wie derjenige der größeren Studie zeigte, wurde das Ergebnis der größeren Studie nicht infrage gestellt. Das Ergebnis der Bewertung beruhte daher maßgeblich auf einer Studie mit einem endpunktbezogen hohen Verzerrungspotenzial. Auf Basis einer Sensitivitätsanalyse (siehe oben) wurde der Effekt als robust eingeschätzt. Für die oben genannten Endpunkte ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen Nutzen von Etanercept.

Für die übrigen Endpunkte ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen oder Schaden, da entweder die Ergebnisse nicht statistisch signifikant waren bzw. ein irrelevanter Effekt nicht ausgeschlossen werden konnte, die Ergebnisse ohne eindeutige Ergebnisrichtung waren oder aufgrund fehlender Daten.

Etanercept versus Sulfasalazin

Es lagen Ergebnisse aus einer Studie mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial auf Studienebene vor. Auf Endpunktebene wurde das Verzerrungspotenzial jedoch durchgehend als hoch bewertet. Mit Ausnahme der Remission war hierfür ursächlich, dass keine Angaben vorlagen, wie viele Patienten aus den Behandlungsgruppen die Studie aufgrund fehlender Wirksamkeit abbrachen und ob bzw. wie diese Patienten in der Auswertung berücksichtigt wurden. Entsprechend konnten auch keine Sensitivitätsanalysen berechnet werden. Für den Endpunkt Remission war unklar, ob die Endpunkterheber verblindet waren.

Für die Endpunkte schmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke, Schmerz, globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten, allgemeine Gesundheit, Morgensteifigkeit und körperlicher Funktionsstatus zeigten sich statistisch signifikante Ergebnisse bzw. ein irrelevanter Effekt konnte ausgeschlossen werden. Für diese Endpunkte ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Etanercept im Vergleich zu Sulfasalazin bei Patienten mit MTX-Intoleranz.

Für die übrigen Endpunkte ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen oder größeren Schaden, da die Ergebnisse nicht statistisch signifikant waren oder aufgrund fehlender Daten.

Etanercept versus MTX

Es lagen Ergebnisse aus einer Studie mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial auf Studienebene vor. Auf Endpunktebene wurde das Verzerrungspotenzial jedoch durchgehend als hoch bewertet. Mit Ausnahme der Remission war hierfür ursächlich, dass keine Angaben vorlagen, wie viele Patienten aus den Behandlungsgruppen die Studie aufgrund fehlender Wirksamkeit abbrachen und ob bzw. wie diese Patienten in der Auswertung berücksichtigt wurden. Für den Endpunkt Remission war unklar, ob die Endpunkterheber verblindet waren.

Für die Endpunkte Remission, schmerzhaftes Gelenke, geschwollene Gelenke, Schmerz, globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten, allgemeine Gesundheit und Morgensteifigkeit zeigten sich statistisch signifikante Ergebnisse bzw. ein irrelevanter Effekt konnte ausgeschlossen werden. Für diese Endpunkte ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Etanercept im Vergleich zu MTX bei Patienten mit schwerer aktiver und progressiver rheumatoider Arthritis.

Für die übrigen Endpunkte ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen oder größeren Schaden, da entweder die Ergebnisse nicht statistisch signifikant waren bzw. ein irrelevanter Effekt nicht ausgeschlossen werden konnte oder aufgrund fehlender Daten.

Relevante Subgruppenanalysen lagen nicht vor.

In Tabelle 13 ist die Beleglage für Etanercept dargestellt.

Golimumab

Für Golimumab wurden für die vorliegende Fragestellung 3 Studien, jeweils zum Vergleich Golimumab + MTX versus Placebo + MTX, eingeschlossen. Eine der Studien untersuchte im Gegensatz zu den anderen beiden Studien eine mit TNF- α -Inhibitoren vorbehandelte Population. Zudem war aus dieser Studie ausschließlich eine Teilpopulation relevant.

Tabelle 8 enthält die Zusammenfassung der Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung zu Golimumab und Informationen zur Anzahl vorliegender Studien für die jeweiligen Endpunkte sowie zum endpunktbezogenen Verzerrungspotenzial. Die Populationen mit bzw. ohne eine Vorbehandlung mit TNF- α -Inhibitoren wurden als nicht vergleichbar angesehen und dementsprechend metaanalytische Zusammenfassungen der Ergebnisse nicht durchgeführt.

Tabelle 8: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Golimumab

Endpunkt [ggf. Messinstrument bzw. Operationalisierung]	Ergebnis der Meta-Analyse bzw. Einzelstudien / Ergebnis aus Relevanzbewertung (sofern durchgeführt) Gruppenunterschied [95 %-KI]^{a, b} (Anzahl Studien mit Ergebnissen für die Nutzen- bewertung / davon Anzahl Studien mit endpunktbezogen hohem Vzp)	
Golimumab + MTX versus Placebo + MTX		
	keine Vorbehandlung mit TNF-α- Inhibitoren	Vorbehandlung mit TNF-α- Inhibitoren
Remission (DAS 28 [BSG] ^c < 2,6)	OR: 5,28 [2,78; 10,05] (2 / 0)	OR: 5,45 [1,52; 19,6] (1 / 1)
Symptomatik der RA		
Schmerzhafte Gelenke (Anzahl, relative Änderung [%]) ^e	-30,58 [-41,29; -19,87] (2 / 2)	-49,36 [-72,75; -25,98] (1 / 1)
Geschwollene Gelenke (Anzahl, relative Änderung [%]) ^e	-24,96 [-34,43; -15,50] (2 / 2)	-45,43 [-70,79; -20,06] (1 / 1)
Schmerz (VAS 100 mm, relative Änderung [%])	heterogenes Ergebnis ^f , gleichgerichtete, statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Golimumab + MTX Relevanzbewertung ^g : heterogenes Ergebnis, gleichgerichtete Effekte (2 / 2)	-59,44 [-134,9; 16,05] (1 / 1)
Globale Einschätzung der KA durch den Patienten (VAS 100 mm, relative Änderung [%])	heterogenes Ergebnis ^f , gleichgerichtete Effekte, davon einer statistisch signifikant zugunsten von Golimumab + MTX; Relevanzbewertung ^g : heterogenes Ergebnis (2 / 2)	-31,88 [-48,87; -14,9] / -0,54 [-0,83; -0,24] (1 / 1)
Fatigue (FACIT-F, relative Änderung [%]) ^h	5,14 [2,69; 7,60] / 0,57 [0,29; 0,84] ^g (1 / 1)	19,62 [-2,63; 41,87] (1 / 1)
Strukturelle Gelenkveränderungen	nicht untersucht	nicht untersucht ^d
Körperlicher Funktionsstatus		
Absolute Änderungen (HAQ- DI) ^e	-0,31 [-0,41; -0,21] / -0,60 [-0,81; -0,40] ^g (2 / 2)	-2,47 [-31,9; 27,0] (1 / 1)
Responderanalyse (HAQ-DI) ^h	Patienten mit einer Verbesserung von: $\leq -0,25$: OR: 3,41 [1,92; 6,05] $\leq -0,3$: OR: 2,24 [1,28; 3,91] (1 / 1)	Patienten mit einer Verbesserung von: $\leq -0,22$: OR: 1,79 [1,03; 3,11]

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Golimumab (Fortsetzung)

Endpunkt [ggf. Messinstrument bzw. Operationalisierung]	Ergebnis der Meta-Analyse bzw. Einzelstudien / Ergebnis aus Relevanzbewertung (sofern durchgeführt) Gruppenunterschied [95 %-KI]^{a, b} (Anzahl Studien mit Ergebnissen für die Nutzen- bewertung / davon Anzahl Studien mit endpunktbezogen hohem Vzp)	
Golimumab + MTX versus Placebo + MTX		
	keine Vorbehandlung mit TNF-α- Inhibitoren	Vorbehandlung mit TNF- α-Inhibitoren
Soziales Funktionsniveau		
Leistungsfähigkeit (VAS 10 cm) ^e	[absolute Änderung] -1,52 [-2,34; -0,70] / -0,50 [-0,77; -0,22] ^g (1 / 1)	[relative Änderung] -26,64 [-60,65; 7,37] (1 / 1)
Arbeitsausfall ^e (Tage ^f)	[absolute Änderung] -4,85 [-9,49; -0,21] (1 / 1)	nicht untersucht ^d
Arbeitsunfähigkeit / Arbeitsfähigkeit ^j	p = 0,452 ^k / p = 0,178 ^k (1 / 1)	[WLQ, relative Änderung] -14,9 [-43,08; 13,28] (1 / 1)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Körperliche Gesundheit (SF-36, absolute Änderung) ^h	5,74; [3,50; 7,98] / 0,70 [0,42; 0,98] ^g (1 / 1)	nicht untersucht ^d
Psychische Gesundheit (SF-36, absolute Änderung) ^h	p = 0,339 ^k (1 / 1)	nicht untersucht ^d
Gesamtmortalität (Todesfälle)	RD: 0,00 [-0,01; 0,01] (2 / 2)	p = 0,343 ^k (1 / 1)
UAW		
Pat. mit mindestens 1 SUE	OR: 1,89 [0,64; 5,62] (2 / 2)	p = 0,300 ^k (1 / 1)
Studienabbruch wegen UE	heterogenes Ergebnis ^f , keine gleichgerichteten oder statistisch signifikanten Ergebnisse (2 / 2)	p = 0,264 ^k (1 / 1)
Pat. mit mindestens 1 UE	OR: 1,32 [0,84; 2,10] (2 / 2)	p = 1,000 ^k (1 / 1)
Pat. mit mindestens 1 schwerwiegenden Infektion	RD: 0,00 [-0,01; 0,02] (2 / 2)	p = 0,699 ^k (1 / 1)
Pat. mit mindestens 1 Infektion	OR: 1,04 [0,68; 1,58] (2 / 2)	p = 0,529 ^k (1 / 1)
<p>a: Mittelwertdifferenz, sofern nicht anders vermerkt</p> <p>b: Ergebnisse wurden aufgrund unterschiedlicher Populationen nicht metaanalytisch zusammengefasst und getrennt voneinander interpretiert</p> <p>c: DAS 28 unter Verwendung des Entzündungsparameters BSG</p> <p>d: für die relevante Studienpopulation des vorliegenden Berichts</p> <p>e: Negative Effektschätzer bedeuten hier bessere Werte unter Golimumab.</p> <p>f: Als Grund für die Heterogenität könnte zwar infrage kommen, dass an der Studie ausschließlich Japaner teilnahmen, allerdings nahmen auch an der Studie C0524T06 Patienten aus Studienzentren im asiatischen Raum teil, sodass die Heterogenität hierdurch nicht vollständig zu erklären ist</p> <p>g: SMD in Form von Hedges' g zur Bewertung der Relevanz des statistisch signifikanten Unterschieds. Lag das 95 %-KI nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 bzw. oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2, konnte ein irrelevanter Effekt nicht ausgeschlossen werden.</p>		

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Golimumab (Fortsetzung)

h: Positive Effektschätzer bedeuten hier bessere Werte unter Golimumab.
 i: Arbeitstage, die krankheitsbedingt nicht gearbeitet werden konnten
 j: Patienten, die zu Studienanfang arbeitsfähig waren, mit RA-bedingter Arbeitsunfähigkeit am Studienende / Patienten, die zu Studienanfang arbeitsunfähig waren, mit Arbeitsfähigkeit am Studienende
 k: ausschließlich p-Wert in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt
 BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, DAS: Disease Activity Score, FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue, HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index, KA: Krankheitsaktivität, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, OR: Odds Ratio, Pat.: Patienten, RA: rheumatoide Arthritis, RD: Risikodifferenz, SF: Health Survey Short Form, SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TNF: Tumornekrosefaktor, UAW: unerwünschte Arzneimittelwirkungen, UE: unerwünschtes Ereignis, VAS: visuelle Analogskala, Vzp: Verzerrungspotenzial, WLQ: Work Limitations Questionnaire

Population ohne Vorbehandlung mit TNF- α -Inhibitoren

Auf Studienebene lag für beide Studien ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Auf Endpunktebene hatten die Studien, bis auf den Endpunkt Remission, ausschließlich ein hohes Verzerrungspotenzial. Dies war darauf zurückzuführen, dass in der Kontrollgruppe deutlich mehr Patienten eine Therapieanpassung erhalten hatten. Sofern für die Abbrecher statistische Ersetzungsverfahren eingesetzt wurden, waren relevante Verzerrungen möglich. Wenn möglich, wurden in diesen Fällen für die vorliegende Nutzenbewertung Sensitivitätsanalysen zur Untersuchung des verzerrenden Einflusses durchgeführt. Auch für den Fall separater Auswertungen ließen sich Verzerrungen wegen möglicher überlagerter Effekte der randomisierten Therapie und der Behandlung unter Therapieanpassung nicht ausschließen, die sich allerdings vermutlich eher zuungunsten der Prüfintervention auswirken und somit als konservative Verzerrung eingestuft wurden.

Für den Endpunkt Remission zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Golimumab + MTX bei endpunktbezogenem niedrigem Verzerrungspotenzial. Für die Endpunkte schmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke und körperlicher Funktionsstatus zeigten sich ebenfalls statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Golimumab + MTX bzw. es konnte ein irrelevanter Effekt ausgeschlossen werden. Für den Endpunkt Schmerz zeigte sich ein heterogenes Ergebnis, wobei die größere von 2 Studien einen sicher nicht irrelevanten Effekt zeigte. Für diese Endpunkte lag endpunktbezogen ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Auf Basis von Sensitivitätsanalysen (siehe oben) wurden die Ergebnisse aber als robust eingestuft. Hieraus ergibt sich jeweils ein Beleg für einen Nutzen von Golimumab.

Für den Endpunkt Fatigue und den Teilbereich körperliche Gesundheit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigten sich ebenfalls statistisch signifikante Ergebnisse bzw. konnte ein irrelevanter Effekt ausgeschlossen werden. Aufgrund des durchweg endpunktbezogen hohen Verzerrungspotenzials in der Meta-Analyse oder von robusten Ergebnissen nach Sensitivitätsanalysen in Einzelstudien ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen Nutzen von Golimumab.

Für den Endpunkt soziales Funktionsniveau zeigte sich ein nicht irrelevanter Effekt. Da dieses Ergebnis auf einer Einzelstudie mit einem endpunktbezogen hohen Verzerrungspotenzial beruhte, ergibt sich hieraus ein Anhaltspunkt für einen Nutzen von Golimumab.

Für die übrigen Endpunkte ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen oder Schaden, da entweder die Ergebnisse nicht statistisch signifikant waren, eine bedeutsame Heterogenität der Ergebnisse ohne eindeutige Ergebnisrichtung vorlag oder aufgrund fehlender Daten.

Relevante Subgruppenanalysen wurden in einer Studie für unerwünschte Ereignisse hinsichtlich des potenziellen Effektmodifikators Alter durchgeführt. Es zeigte sich kein Beleg für unterschiedliche Effekte bei jüngeren und älteren Patienten.

Population mit Vorbehandlung mit TNF- α -Inhibitoren

Die Studie, die die mit TNF- α -Inhibitoren vorbehandelte Population untersuchte, hatte auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial. Das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial war generell hoch, da unklar war, ob bzw. wie Patienten mit Therapieanpassung in der Auswertung berücksichtigt wurden oder welches Ersetzungsverfahren verwendet wurde.

Für den Endpunkt Remission lag ein statistisch signifikantes Ergebnis vor. Das Verzerrungspotenzial war zwar hoch, es ist aber von einer hohen Ergebnissicherheit auszugehen, da sich eine mögliche Verzerrung eher negativ auf Golimumab auswirken sollte. Hieraus ergab sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Golimumab.

Für die Endpunkte schmerzhaftes Gelenke, geschwollene Gelenke, globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten und körperlicher Funktionsstatus (Responderanalysen) lagen jeweils statistisch signifikante Ergebnisse vor bzw. es konnte ein irrelevanter Effekt ausgeschlossen werden. Hieraus ergab sich für die genannten Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen Nutzen von Golimumab + MTX.

Für alle weiteren Endpunkte lag kein Beleg für einen Nutzen oder Schaden vor, weil die Ergebnisse jeweils nicht statistisch signifikant waren bzw. keine Daten vorlagen.

Relevante Subgruppenanalysen lagen nicht vor.

In Tabelle 13 ist die Beleglage für Golimumab dargestellt.

Infliximab

Für Infliximab wurde für die vorliegende Fragestellung eine Studie eingeschlossen, die Infliximab + MTX gegenüber Placebo + MTX verglich.

Tabelle 9 enthält die Zusammenfassung der Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung zu Infliximab, sowie Informationen zum endpunktbezogenen Verzerrungspotenzial.

Tabelle 9: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Infliximab

Endpunkt [ggf. Messinstrument bzw. Operationalisierung]	Ergebnis der Meta-Analyse bzw. Einzelstudien / Ergebnis aus Relevanzbewertung (sofern durchgeführt) Gruppenunterschied [95 %-KI]^{a, b} (Anzahl Studien mit Ergebnissen für die Nutzenbewertung / davon Anzahl Studien mit endpunktbezogenem hohem Vzp)
Infliximab + MTX versus Placebo + MTX	
Remission (DAS < 2,6)	OR: 7,71 [0,93; 64,05]; p = 0,03 ^c (1 / 0)
Symptomatik der RA	
Schmerzhafte Gelenke (Anzahl, relative Änderung [%]) ^d	-26,0 [-43,28; -8,72] (1 / 0)
Geschwollene Gelenke (Anzahl, relative Änderung [%]) ^d	-24,4 [-42,86; -5,94] (1 / 0)
Schmerz (VAS 100 mm, relative Änderung [%])	-17 [-32,16; -1;84] / -0,34 [-0,64; -0,03] (1 / 0)
Globale Einschätzung der KA durch den Patienten (VAS 100 mm, relative Änderung [%])	-35,2 [-64,41; -5,99] / -0,36 [-0,67; -0,06] (1 / 0)
Morgensteifigkeit (Minuten, relative Änderung [%])	p = 0,031 ^e (Unterschied zugunsten von Infliximab + MTX) (1 / 0)
Fatigue (VAS 100 mm, relative Änderung [%])	p = 0,021 ^e (Unterschied zugunsten von Infliximab + MTX) (1 / 0)
Strukturelle Gelenkveränderungen	nicht untersucht
Körperlicher Funktionsstatus relative Änderung (HAQ-DI) ^d	p = 0,081 ^e (1 / 1)
Responderanalysen (HAQ-DI)	Patienten mit einer Verbesserung von: ≤ -0,22: OR: 3,16 [1,69; 5,91]
Soziales Funktionsniveau	nicht untersucht
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Körperliche Gesundheit (SF-36, absolute Änderung)	1,5; [-2,91; 5,91] (1 / 1)
Psychische Gesundheit (SF-36, absolute Änderung)	0,1; [-4,48; 4,68] (1 / 1)
Gesamtmortalität (Todesfälle)	Ergebnis nicht ausreichend dargestellt
UAW	
Pat. mit mindestens 1 SUE	p = 0,093 ^e (1 / 1)
Studienabbruch wegen UE	p = 0,541 (1 / 1)
Pat. mit mindestens 1 UE	p = 0,668 ^e (1 / 1)
Pat. mit mindestens 1 schwerwiegenden Infektion	p = 0,085 ^e (1 / 1)
Pat. mit mindestens 1 Infektion	p = 0,300 ^e (1 / 1)

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Infliximab (Fortsetzung)

a: Mittelwertdifferenz, sofern nicht anders vermerkt
 b: Ergebnisse wurden aufgrund unterschiedlicher Vergleichsgruppen nicht metaanalytisch zusammengefasst
 c: Für die Bewertung relevant ist der p-Wert. Ursächlich für die unterschiedlichen Signifikanzen (p-Wert vs. OR) ist vermutlich die Asymptotik des OR, die zu einer konservativen Schätzung des KI führen kann.
 d: Negative Effektschätzer bedeuten hier bessere Werte unter Infliximab
 e: ausschließlich p-Wert in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt
 HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index, KA: Krankheitsaktivität, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, RA: rheumatoide Arthritis, RD: Risikodifferenz, Pat.: Patienten, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, SF: Health Survey Short Form, UAW: unerwünschte Arzneimittelwirkungen, UE: unerwünschtes Ereignis, VAS: visuelle Analogskala, Vzp: Verzerrungspotenzial

Die Studie hatte auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial.

Für die Endpunkte Remission und Symptomatik der rheumatoiden Arthritis bezogen auf schmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke, Morgensteifigkeit und Fatigue zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Infliximab + MTX bei einem niedrigen Verzerrungspotenzial. Für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus (Responderanalysen) zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Infliximab + MTX. Dieses Ergebnis beruhte auf einer Einzelstudie mit einem endpunktbezogen hohen Verzerrungspotenzial. Ursächlich hierfür waren die differenziellen Abbruchraten zwischen den Patienten, die mit Infliximab + MTX, und denen, die mit MTX + Placebo behandelt wurden. In der durchgeführten Sensitivitätsanalyse war das Ergebnis robust. Hieraus ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen Nutzen von Infliximab.

Für die übrigen Endpunkte ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen oder Schaden, da entweder die Ergebnisse nicht statistisch signifikant waren, ein irrelevanter Effekt nicht ausgeschlossen werden konnte oder aufgrund fehlender Daten.

In Tabelle 13 ist die Beleglage für Infliximab dargestellt.

Rituximab

Für Rituximab wurden für die vorliegende Fragestellung 2 Studien, jeweils zum Vergleich Rituximab + MTX versus Placebo + MTX, eingeschlossen. Beide Studien schlossen ausschließlich Patienten ein, die vor Studienbeginn eine inadäquate Response auf TNF- α -Inhibitoren gezeigt hatten. Eine der beiden Studien untersuchte die Fragestellung der wiederholten Gabe eines Rituximabzyklus nach fehlendem Ansprechen auf einen ersten Zyklus Rituximab.

Tabelle 10 enthält die Zusammenfassung der Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung zu Rituximab und Informationen zur Anzahl vorliegender Studien für die jeweiligen Endpunkte sowie zum endpunktbezogenen Verzerrungspotenzial. Da in den beiden Studien unterschiedliche Fragestellungen untersucht wurden, aus denen für die vorliegende

Nutzenbewertung unterschiedliche Populationen resultierten, wurden die Ergebnisse dementsprechend metaanalytisch nicht zusammengefasst.

Tabelle 10: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Rituximab

Endpunkt [ggf. Messinstrument bzw. Operationalisierung]	Ergebnis der Meta-Analyse bzw. Einzelstudien / Ergebnis aus Relevanzbewertung (sofern durchgeführt) Gruppenunterschied [95 %-KI]^{a, b} (Anzahl Studien mit Ergebnissen für die Nutzen- bewertung / davon Anzahl Studien mit endpunktbezogen hohem Vzp)	
Rituximab + MTX versus Placebo + MTX		
	Ohne Vorbehandlung mit Rituximab	Nach fehlendem Ansprechen auf einen Zyklus Rituximab
Remission (DAS 28 [BSG] ^c < 2,6)	OR: 19,12 [2,57; 142,06] (1 / 0)	OR: 1,98 [0,79; 4,96] (1 / 1)
Symptomatik der RA		
Schmerzhafte Gelenke (Anzahl, absolute Änderung) ^d	-5,94 [-7,29; -4,59] (1 / 1)	-1,6 [-4,90; 1,70] (1 / 1)
Geschwollene Gelenke (Anzahl, absolute Änderung) ^d	-4,65 [-5,71; -3,60] (1 / 1)	-1,5 [-3,63; 0,63] (1 / 1)
Schmerz (VAS 100 mm, absolute Änderung) ^d	-21,12 [-25,50; -16,75] ^e / -0,86 [-1,05; -0,68] (1 / 1)	-3,4 [-8,84; 2,04] (1 / 1)
Globale Einschätzung der KA durch den Patienten (VAS 100 mm, absolute Änderung) ^d	-21,16 [-25,60; -16,72] / -0,85 [-1,04; -0,66] ^e (1 / 1)	-3,4 [-8,59; 1,79] (1 / 1)
Fatigue (FACIT-F, absolute Änderung) ^f	-8,58 [-10,40; -6,76] / -0,84 [-1,03; -0,66] ^e (1 / 1)	0 [-2,02; 2,02] (1 / 1)
Strukturelle Gelenkveränderungen	nicht untersucht	nicht untersucht
Körperlicher Funktionsstatus		
Änderungen (HAQ-DI) ^d	Für die Einzelstudie lag auch eine adäquate Responderanalyse vor, die die primär relevante Analyse für die vorliegende Nutzenbewertung darstellte.	Für die Einzelstudie lag auch eine adäquate Responder- analyse vor, die die primär relevante Analyse für die vorliegende Nutzenbewertung darstellte.
Responderanalyse (HAQ-DI)	Patienten mit einer Verbesserung von: ≤ -0,22: OR: 3,68 [2,52; 5,37] ≤ -0,25: OR: 4,13 [2,73; 6,26] (1 / 1)	Patienten mit einer Verbesserung von: ≤ -0,22: OR: 0,99 [0,67; 1,45] ≤ -0,3: OR: 1,18 [0,80; 1,74] (1 / 1)
Soziales Funktionsniveau	nicht untersucht	nicht untersucht

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Rituximab (Fortsetzung)

Endpunkt [ggf. Messinstrument bzw. Operationalisierung]	Ergebnis der Meta-Analyse bzw. Einzelstudien / Ergebnis aus Relevanzbewertung (sofern durchgeführt) Gruppenunterschied [95 %-KI]^{a, b} (Anzahl Studien mit Ergebnissen für die Nutzen- bewertung / davon Anzahl Studien mit endpunktbezogen hohem Vzp)	
Rituximab + MTX versus Placebo + MTX		
	Ohne Vorbehandlung mit Rituximab	Nach fehlendem Ansprechen auf einen Zyklus Rituximab
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Körperliche Gesundheit (SF-36, absolute Änderung) ^h	4,92 [3,61; 6,24] / 0,67 [0,48; 0,85] ^e (1 / 1)	0,1 [-1,71; 1,91]
Psychische Gesundheit (SF-36, absolute Änderung) ^h	3,43 [1,63; 5,23] / 0,34 [0,16; 0,52] ^e (1 / 1)	0,1 [-2,47; 2,67]
Gesamtmortalität (Todesfälle)	p = 1 ⁱ (1 / 1)	p = 0,818 ⁱ (1 / 1)
UAW		
Pat. mit mindestens 1 SUE	p = 0,313 ⁱ (1 / 1)	p = 0,600 ⁱ (1 / 1)
Studienabbruch wegen UE	p = 0,077 ⁱ (1 / 1)	p = 0,302 ⁱ (1 / 1)
Pat. mit mindestens 1 UE	p = 0,416 ⁱ (1 / 1)	p = 0,035 ⁱ (1 / 1)
Pat. mit mindestens 1 schwerwiegenden Infektion	p = 0,474 ⁱ (1 / 1)	p = 0,894 ⁱ (1 / 1)
Pat. mit mindestens 1 Infektion	p = 0,491 ⁱ (1 / 1)	p = 0,541 ⁱ (1 / 1)
<p>a: Mittelwertdifferenz, sofern nicht anders vermerkt b: Ergebnisse wurden aufgrund unterschiedlicher Fragestellungen der Studien und der daraus für die vorliegende Nutzenbewertung resultierenden unterschiedlichen Populationen nicht metaanalytisch zusammengefasst und getrennt voneinander interpretiert c: DAS 28 unter Verwendung des Entzündungsparameters BSG d: Negative Effektschätzer bedeuten hier bessere Werte unter Rituximab + MTX e: SMD in Form von Hedges' g zur Bewertung der Relevanz des statistisch signifikanten Unterschieds. Lag das 95 %-KI nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 bzw. oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2, konnte ein irrelevanter Effekt nicht ausgeschlossen werden f: Im Studienbericht wurden negative Angaben als Verbesserung berichtet, was für das verwendete Instrument eigentlich das Gegenteil bedeutet g: keine Relevanzbewertung, da für den identischen Studienpool eine Responderanalyse vorlag h: Positive Effektschätzer bedeuten hier bessere Werte unter Rituximab + MTX i: ausschließlich p-Wert in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt</p> <p>BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, DAS: Disease Activity Score, FACIT-F: Functional assessment of chronic illness therapy – Fatigue, HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index, KA: Krankheitsaktivität, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, OR: Odds Ratio, Pat.: Patienten, RA: rheumatoide Arthritis, SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz, SF: Health Survey Short Form, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UAW: unerwünschte Arzneimittelwirkungen, UE: unerwünschtes Ereignis, VAS: visuelle Analogskala, Vzp: Verzerrungspotenzial</p>		

Population nicht mit Rituximab vorbehandelt

Auf Studienebene lag ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Auf Endpunktebene hatte die Studie für den Endpunkt Remission ein niedriges, für alle anderen Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial. Dies war stets darauf zurückzuführen, dass deutlich mehr Patienten der

Placebo + MTX-Gruppe die Studie frühzeitig abgebrochen hatten. Zwar wurden für die Abbrecher statistische Ersetzungsverfahren eingesetzt, aber relevante Verzerrungen waren dennoch möglich. Wenn möglich, wurden in diesen Fällen für die vorliegende Nutzenbewertung Sensitivitätsanalysen zur Untersuchung des verzerrenden Einflusses durchgeführt.

Für den Endpunkt Remission zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Rituximab + MTX. Dieses Ergebnis beruhte auf einer Studie mit einem endpunktbezogen niedrigen Verzerrungspotenzial. Hieraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Rituximab.

Für die Endpunkte körperlicher Funktionsstatus, schmerzhaftes Gelenke, geschwollene Gelenke, Schmerz, globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten und Fatigue zeigten sich statistisch signifikante Ergebnisse bzw. konnte ein irrelevanter Effekt ausgeschlossen werden, ebenfalls jeweils zugunsten von Rituximab + MTX. Die Ergebnisse beruhten jeweils auf einer Einzelstudie mit einem endpunktbezogen hohen Verzerrungspotenzial. Auf Basis von Sensitivitätsanalysen (siehe oben) wurden die Effekte als robust eingestuft. Hieraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Rituximab.

Für den Teilbereich körperliche Gesundheit des Endpunkts gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikantes Ergebnis bzw. konnte ein irrelevanter Effekt ausgeschlossen werden, zugunsten von Rituximab + MTX. Da das Ergebnis auf einer Einzelstudie mit einem endpunktbezogen hohen Verzerrungspotenzial beruhte, ergibt sich hieraus ein Anhaltspunkt für einen Nutzen von Rituximab.

Für die übrigen Endpunkte ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen oder Schaden, da entweder die Ergebnisse nicht statistisch signifikant waren bzw. nicht ausgeschlossen werden konnte, dass ein Effekt in einem sicher irrelevanten Bereich lag, oder aufgrund fehlender Daten.

Relevante Subgruppenanalysen lagen nicht vor.

Nach fehlendem Ansprechen auf einen Zyklus Rituximab

Auch für diese Studie lag auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial und auf Endpunktebene durchweg ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Auch hier war es stets darauf zurückzuführen, dass in der Placebo + MTX-Gruppe deutlich mehr Patienten die Studie frühzeitig abgebrochen hatten. Zwar wurden für die Abbrecher statistische Ersetzungsverfahren eingesetzt, aber relevante Verzerrungen waren dennoch möglich.

Es ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen oder Schaden, da entweder die Ergebnisse nicht statistisch signifikant waren oder aufgrund fehlender Daten. Hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse zeigte sich zwar ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Rituximab + MTX, aber dieser Unterschied beruhte maßgeblich auf Ereignissen, die eine

Ausprägung der Grunderkrankung darstellen. Deshalb ließ das Ergebnis keine Aussage zum Schaden von Rituximab + MTX zu.

Relevante Subgruppenanalysen lagen nicht vor.

In Tabelle 13 ist die Beleglage für Rituximab dargestellt.

Tocilizumab

Für Tocilizumab wurden für die vorliegende Fragestellung 6 Studien, jeweils zum Vergleich von Tocilizumab + MTX mit Placebo + MTX eingeschlossen. Aus einer Studie war ausschließlich eine Teilpopulation relevant. Zudem wurden in einer Studie im Gegensatz zu den anderen 5 Studien Patienten mit inadäquater Response auf TNF- α -Inhibitoren untersucht.

Tabelle 11 enthält die Zusammenfassung der Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung zu Tocilizumab und Informationen zur Anzahl vorliegender Studien für die jeweiligen Endpunkte sowie zum endpunktbezogenen Verzerrungspotenzial. Die Populationen mit bzw. ohne eine Vorbehandlung mit TNF- α -Inhibitoren wurden als nicht vergleichbar angesehen und dementsprechend metaanalytische Zusammenfassungen der Ergebnisse nicht durchgeführt.

Tabelle 11: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Tocilizumab

Endpunkt [ggf. Messinstrument bzw. Operationalisierung]	Ergebnis der Meta-Analyse bzw. Einzelstudien / Ergebnis aus Relevanzbewertung (sofern durchgeführt) Gruppenunterschied [95 %-KI] ^a (Anzahl Studien mit Ergebnissen für die Nutzenbewertung / davon Anzahl Studien mit hohem Vzp)	
	mehrheitlich ohne Vorbehandlung mit TNF- α -Inhibitoren	Vorbehandlung mit TNF- α - Inhibitoren
Tocilizumab + MTX versus Placebo + MTX		
Remission (DAS 28 [BSG] ^b < 2,6)	OR: 19,36 [11,23; 33,39] (2 / 0)	OR: 46,08 [6,24; 340,29] (1 / 0)
Symptomatik der RA		
Schmerzhafte Gelenke (Anzahl, absolute Änderung) ^c	heterogenes Ergebnis, gleichgerichtete und statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Tocilizumab + MTX (4 / 4); erklärender Faktor könnte die Studiendauer sein: -7,48 [-9,86; -5,10] ^d	-15,1 [-18,8; -11,4] (1 / 1)
Geschwollene Gelenke (Anzahl, absolute Änderung) ^c	heterogenes Ergebnis, gleichgerichtete und statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Tocilizumab + MTX (4 / 4); erklärender Faktor könnte die Studiendauer sein: -5,64 [-7,17; -4,10] ^d	-7,2 [-9,9; -4,5] (1 / 1)
Schmerz (VAS 100 mm, absolute Änderung) ^c	-17,67 [-20,64; -14,71] / -0,68 [-0,79; -0,56] ^e (2 / 2)	-19,3 [-26,1; -12,6] / -0,62 [-0,85; -0,40] ^e (1 / 1)

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Tocilizumab (Fortsetzung)

Endpunkt [ggf. Messinstrument bzw. Operationalisierung]	Ergebnis der Meta-Analyse bzw. Einzelstudien / Ergebnis aus Relevanzbewertung (sofern durchgeführt) Gruppenunterschied [95 %-KI]^a (Anzahl Studien mit Ergebnissen für die Nutzenbewertung / davon Anzahl Studien mit hohem Vzp)	
Tocilizumab + MTX versus Placebo + MTX		
	mehrheitlich ohne Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren	Vorbehandlung mit TNF-α- Inhibitoren
Globale Einschätzung der KA durch den Patienten (VAS 100 mm, absolute Änderung) ^c	-17,37 [-20,42; -14,32] / -0,65 [-0,77; -0,53] ^e (2 / 2)	-18,3 [-25,1; -11,4] / -0,58 [-0,80; -0,36] ^e (1 / 1)
Morgensteifigkeit	- ^f	nicht untersucht
Fatigue (FACIT-F, absolute Änderung) ^g	4,99 [3,63; 6,35] / 0,50 [0,37; 0,63] ^e (2 / 2)	7,19 [4,71; 9,67] / 0,64 [0,41; 0,87] ^e (1 / 1)
Schlafqualität	- ^f	nicht untersucht
Strukturelle Gelenkveränderungen	nicht untersucht	nicht untersucht
Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)		
(HAQ-DI, absolute Änderung) ^c	-0,36 [-0,42; -0,29] / -0,63 [-0,75; -0,51] ^e (2 / 2)	-0,36 [-0,47; -0,26] / -0,74 [-0,97; -0,52] ^e (1 / 1)
Responderanalyse (HAQ-DI)	Patienten mit einer Verbesserung von: $\leq -0,25$: OR: 2,76 [2,05; 3,72] $\leq -0,3$: OR: 2,68 [1,98; 3,61] $\leq -0,5$: OR: 2,92 [2,14; 3,98] $\leq -0,75$: OR: 3,13 [2,14; 4,57] (1 / 1)	- ^f
Soziales Funktionsniveau	- ^f	nicht untersucht
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Körperliche Gesundheit (SF-36, absolute Änderung) ^g	4,92 [3,58; 6,26] / 0,56 [0,43; 0,69] ^e (2 / 2)	7,06 [5,08; 9,04] / 0,80 [0,57; 1,04] ^e (1 / 1)
Psychische Gesundheit (SF-36, absolute Änderung) (EQ-5D)	heterogenes Ergebnis, gleichgerichtete und statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Tocilizumab + MTX / heterogenes Ergebnis, das 95 %-KI der SMD lag in 1 Studie nicht vollständig oberhalb von 0,2 (2 / 2) - ^f	2,44 [-0,46; 5,34] (1 / 1) nicht untersucht
Gesamtmortalität (Todesfälle)	RD: 0,00 [-0,00; 0,01] (4 / 4)	p > 0,999 ^h (1 / 1)

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Tocilizumab (Fortsetzung)

UAW		
Pat. mit mindestens 1 SUE	OR: 1,66 [1,16; 2,38] (5 / 5) OR: 1,08 [0,77, 1,51] ⁱ	p = 0,110 ^h (1 / 1)
Studienabbruch wegen UE	OR: 2,85 [1,80; 4,51] (4 / 4)	p = 0,783 ^h (1 / 1)
Pat. mit mindestens 1 UE	heterogenes Ergebnis, gleichgerichtete und mehrheitlich statistisch signifikante Ergebnisse zuungunsten von Tocilizumab + MTX (5 / 5) ⁱ	p = 0,486 ^h (1 / 1)
Pat. mit mindestens 1 schwerwiegenden Infektion	OR: 2,76 [1,32; 5,75] (4 / 4) OR: 1,66 [0,90; 3,06] ⁱ	p = 0,731 ^h (1 / 1)
Pat. mit mindestens 1 Infektion	OR: 1,36 [1,15, 1,61] (5 / 5) OR: 0,92 [0,72; 1,17] ⁱ	p = 0,169 ^h (1 / 1)
<p>a: Mittelwertdifferenz, sofern nicht anders vermerkt b: DAS 28 unter Verwendung des Entzündungsparameters BSG c: Negative Effektschätzer bedeuten hier bessere Werte unter Tocilizumab + MTX d: Ergebnis aus Meta-Analyse ohne 52-Wochen-Studie e: SMD in Form von Hedges' g zur Bewertung der Relevanz des statistisch signifikanten Unterschieds. Lag das 95 %-KI nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 bzw. oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2, konnte ein irrelevanter Effekt nicht ausgeschlossen werden f: Anteil nicht berücksichtigter Patienten in der Analyse > 30 % bzw. Gruppenunterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patienten in der Analyse ≥ 15 %: Daten nicht in die vorliegende Nutzenbewertung einbezogen g: Positive Effektschätzer bedeuten hier bessere Werte unter Tocilizumab + MTX h: ausschließlich p-Wert in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt i: Unter Berücksichtigung differenzieller Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit bzw. bedeutsamer Unterschiede in Anteilen von Patienten mit einer Therapieanpassung in 4 Studien ist das Ergebnis nicht als robust einzustufen</p> <p>BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, DAS: Disease Activity Score, EQ-5D: EuroQol-5D, FACIT-F: Functional assessment of chronic illness therapy – Fatigue, HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index, KA: Krankheitsaktivität, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, OR: Odds Ratio, Pat.: Patienten, RA: rheumatoide Arthritis, RD: Risikodifferenz, SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz, SF: Health Survey Short Form, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UAW: unerwünschte Arzneimittelwirkungen, UE: unerwünschtes Ereignis, Vzp: Verzerrungspotenzial</p>		

Population mehrheitlich ohne Vorbehandlung mit TNF- α -Inhibitoren

Auf Studienebene lag für alle Studien ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Auf Endpunktebene war dies, außer für den Endpunkt Remission, ausschließlich hoch. Dies war auf deutliche Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Notwendigkeit einer Therapieanpassung zurückzuführen. Zwar wurden für die Abbrecher statistische Ersetzungsverfahren eingesetzt, aber relevante Verzerrungen waren dennoch möglich. Wenn möglich, wurden in diesen Fällen für die vorliegende Nutzenbewertung Sensitivitätsanalysen zur Untersuchung des verzerrenden Einflusses durchgeführt.

Für den Endpunkt Remission zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Tocilizumab + MTX, das auf 2 Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial beruhte. Auch für die Endpunkte Schmerz, globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten, Fatigue, körperlicher Funktionsstatus und gesundheitsbezogene Lebensqualität bezogen auf den Teilbereich körperliche Gesundheit gemessen mit dem Health Survey Short

Form(SF)-36 zeigten sich statistisch signifikante Ergebnisse bzw. konnte ein irrelevanter Effekt ausgeschlossen werden, jeweils zugunsten von Tocilizumab + MTX. Für die Endpunkte geschwollene Gelenke und schmerzhafte Gelenke zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität der Ergebnisse mit eindeutiger Ergebnisrichtung, ebenfalls zugunsten von Tocilizumab + MTX. Eine Erklärung für die vorliegende Heterogenität könnten unterschiedlich lange Studiendauern sein (52 Wochen versus 24 Wochen). Für diese Endpunkte lag durchweg endpunktbezogen ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Auf Basis von Sensitivitätsanalysen (siehe oben) wurden die Effekte aber als robust eingestuft. Hieraus ergibt sich jeweils ein Beleg für einen Nutzen von Tocilizumab.

Für die Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Tocilizumab + MTX. Endpunktbezogen lag ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Auf Basis von Sensitivitätsanalysen (siehe oben) wurde der Effekt aber als robust eingestuft. Hieraus ergibt sich ein Beleg für einen Schaden von Tocilizumab.

Für die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender Infektionen und der Infektionen zeigte sich jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Tocilizumab + MTX. Die Meta-Analyse für unerwünschte Ereignisse zeigte eine relevante Heterogenität bei gleichgerichteten Effekten und mehrheitlich statistisch signifikanten Ergebnissen zuungunsten von Tocilizumab + MTX. Aufgrund des durchweg endpunktbezogen hohen Verzerrungspotenzials ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Hinweis auf einen Schaden von Tocilizumab.

Für die übrigen Endpunkte ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen oder Schaden, da entweder die Ergebnisse nicht statistisch signifikant waren, die Anteile der nicht in der Analyse berücksichtigten Patienten (= Nichtberücksichtigungsanteile) zu hoch waren oder aufgrund fehlender Daten.

Relevante Subgruppenanalysen lagen für Änderungen des körperlichen Funktionsstatus vor, die aber aufgrund des zu hohen Anteils der in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten nicht weiter betrachtet wurden. Relevante Subgruppenanalysen für unerwünschte Ereignisse für die potenziellen Effektmodifikatoren Alter und Geschlecht zeigten keinen Beleg für unterschiedliche Effekte bei älteren oder jüngeren Patienten bzw. bei Frauen oder Männern.

Population mit Vorbehandlung mit TNF- α -Inhibitoren

Auch hier lag auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial und auf Endpunktebene, außer für den Endpunkt Remission, ausschließlich ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Für diese Studie war dies ebenfalls auf deutliche Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Notwendigkeit einer Therapieanpassung zurückzuführen. Zwar wurden für die Abbrecher statistische Ersetzungsverfahren eingesetzt, aber relevante Verzerrungen waren dennoch möglich. Auch in diesen Fällen wurden, wenn möglich, für die vorliegende

Nutzenbewertung Sensitivitätsanalysen zur Untersuchung des verzerrenden Einflusses durchgeführt.

Für den Endpunkt Remission zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Tocilizumab + MTX auf Basis einer Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial. Für die Endpunkte schmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke, Schmerz, globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten, Fatigue, körperlicher Funktionsstatus und gesundheitsbezogene Lebensqualität bezogen auf den Teilbereich körperliche Gesundheit gemessen mit dem Health Survey Short Form(SF)-36 zeigten sich ebenfalls statistisch signifikante Ergebnisse bzw. konnte ein irrelevanter Effekt ausgeschlossen werden, jeweils zugunsten von Tocilizumab + MTX. Die Ergebnisse zu diesen Endpunkten beruhten jeweils auf einer Einzelstudie mit einem endpunktbezogen hohen Verzerrungspotenzial. Auf Basis von Sensitivitätsanalysen (siehe oben) wurden die Effekte aber jeweils als robust eingestuft. Hieraus ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen Nutzen von Tocilizumab.

Für die übrigen Endpunkte ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen oder Schaden, da entweder die Ergebnisse nicht statistisch signifikant waren, die Anteile der nicht in der Analyse berücksichtigten Patienten (= Nichtberücksichtigungsanteile) zu hoch waren, oder aufgrund fehlender Daten.

Relevante Subgruppenanalysen lagen zu unerwünschten Ereignissen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen vor, die hinsichtlich der potenziellen Effektmodifikatoren Alter, Geschlecht und Anzahl zuvor eingenommener TNF- α -Inhibitoren durchgeführt wurden. Es zeigten sich keine Belege für unterschiedliche Effekte zwischen jüngeren und älteren Patienten sowie zwischen Männern und Frauen. Für den potenziellen Effektmodifikator Anzahl der zuvor eingenommenen TNF- α -Inhibitor lag ein Hinweis auf unterschiedliche Effekte hinsichtlich unerwünschter Ereignisse vor. Die Subgruppenanalyse zeigte für die Patienten mit 2 oder 3 TNF- α -Inhibitoren in der Vorbehandlung kein statistisch signifikantes Ergebnis, wohl aber ein statistisch signifikantes Ergebnis für die Gruppe mit einem TNF- α -Inhibitoren in der Vorbehandlung zuungunsten von Tocilizumab + MTX. Das Ergebnis beruhte auf einer Studie mit einem endpunktbezogen hohen Verzerrungspotenzial und es lag lediglich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vor. Aufgrund der Unsicherheit der Ergebnisse ergibt sich daraus kein Beleg für einen Schaden bei diesen Patienten.

In Tabelle 13 ist die Beleglage für Tocilizumab dargestellt.

Direktvergleich: Tocilizumab vs. Adalimumab

Für den Direktvergleich Tocilizumab versus Adalimumab wurde eine relevante Studie eingeschlossen.

Tabelle 12 enthält die Zusammenfassung der Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung für den Direktvergleich Tocilizumab versus Adalimumab bei Patienten, die für eine

Weiterbehandlung mit MTX nicht geeignet waren und Informationen zur Anzahl vorliegender Studien für die jeweiligen Endpunkte sowie zum endpunktbezogenen Verzerrungspotenzial.

Tabelle 12: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Vergleich Tocilizumab vs. Adalimumab bei Patienten, die für eine Weiterbehandlung mit MTX nicht geeignet waren

Endpunkt [ggf. Messinstrument bzw. Operationalisierung]	Ergebnis der Meta-Analyse bzw. Einzelstudien / (sofern durchgeführt) Gruppenunterschied [95 %-KI]^a (Anzahl Studien mit Ergebnissen für die Nutzen- bewertung / davon Anzahl Studien mit hohem Vzp)
Tocilizumab versus Adalimumab – Patienten, die für eine Weiterbehandlung mit MTX nicht geeignet waren	
Remission (DAS 28 [BSG] < 2,6)	OR: 5,69 [3,14; 10,30] (1 / 0)
Symptomatik der RA	
Schmerzhafte Gelenke (Anzahl, absolute Änderung [%]) ^b	-2,8 [-6,4; 0,8] (1 / 0)
Geschwollene Gelenke (Anzahl, absolute Änderung [%]) ^b	-0,3 [-2,4; 1,8] (1 / 0)
Schmerz (VAS 100 mm, absolute Änderung [%]) ^b	-11,3 [-18,3; -4,3] / -0,39 [-0,64; -0,15] ^c (1 / 1)
Globale Einschätzung der KA durch den Patienten (VAS 100 mm, absolute Änderung [%]) ^b	-10,5 [-17,7; -3,3] / -0,35 [-0,60; -0,11] ^c (1 / 1)
Fatigue (FACIT-F, absolute Änderung) ^d	2,49 [-0,26; 5,24] (1 / 1)
Strukturelle Gelenkveränderungen	nicht untersucht
Körperlicher Funktionsstatus	
Änderungen (HAQ)	Für die Einzelstudie lag auch eine adäquate Responderanalyse vor, die die primär relevante Analyse für die vorliegende Nutzenbewertung darstellte.
Responderanalyse (HAQ)	Patienten mit einer Verbesserung von: ≤ -0,22: OR: 1,23 [0,80; 1,91] (1 / 1) ≤ -0,3: OR: 1,17 [0,76; 1,81] (1 / 1)
Soziales Funktionsniveau	nicht untersucht
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Körperliche Gesundheit (SF-36, absolute Änderung) ^d	1,6 [-0,6; 3,8] (1 / 1)
Psychische Gesundheit (SF-36, absolute Änderung) ^d	2,9 [0,0; 5,9] / 0,24 [-0,01; 0,48] ^c (1 / 1)
Gesamtmortalität (Todesfälle)	p = 0,208 ^e (1 / 0)

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Zusammenfassung der Ergebnisse zum Vergleich Tocilizumab vs. Adalimumab bei Patienten, die für eine Weiterbehandlung mit MTX nicht geeignet waren (Fortsetzung)

UAW	
Pat. mit mindestens 1 SUE	p = 0,675° (1 / 0)
Studienabbruch wegen UE	p > 0,999° (1 / 0)
Pat. mit mindestens 1 UE	p = 0,933° (1 / 0)
Pat. mit mindestens 1 schwerwiegenden Infektion	p > 0,999° (1 / 0)
Pat. mit mindestens 1 Infektion	p = 0,370° (1 / 0)
a: Mittelwertdifferenz, sofern nicht anders vermerkt b: Negative Effektschätzer bedeuten hier bessere Werte unter Tocilizumab c: SMD in Form von Hedges' g zur Bewertung der Relevanz des statistisch signifikanten Unterschieds. Lag das 95 %-KI nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2 bzw. oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2, konnte ein irrelevanter Effekt nicht ausgeschlossen werden d: Positive Effektschätzer bedeuten hier bessere Werte unter Tocilizumab e: ausschließlich p-Wert in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, DAS: Disease Activity Score, FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue, HAQ: Health Assessment Questionnaire, KA: Krankheitsaktivität, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, OR: Odds Ratio, Pat.: Patienten, RA: rheumatoide Arthritis, RD: Risikodifferenz, SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz, UAW: unerwünschte Arzneimittelwirkungen, VAS: visuelle Analogskala, Vzp: Verzerrungspotenzial	

Auf Studienebene lag ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Auf Endpunktebene wurde das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Schmerz, globale Einschätzung der Krankheitsaktivität, Fatigue und gesundheitsbezogene Lebensqualität als hoch bewertet. Für den Endpunkt Remission zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Tocilizumab. Da die Ergebnisse auf einer Einzelstudie mit endpunktbezogenem niedrigem Verzerrungspotenzial beruhen, ergibt sich hieraus ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Tocilizumab gegenüber Adalimumab bei Patienten, die für eine Weiterbehandlung mit MTX nicht geeignet waren.

Für die übrigen Endpunkte ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen oder höheren Schaden einer der beiden Interventionen, da entweder die Ergebnisse nicht statistisch signifikant waren, ein irrelevanter Effekt nicht ausgeschlossen werden konnte oder aufgrund fehlender Daten.

Relevante Subgruppenanalysen lagen nicht vor.

In Tabelle 13 ist die Beleglage für den Direktvergleich dargestellt.

Tabelle 13: Beleglage aller Wirkstoffe

Prüfintervention	Remission	Symptomatik der rheumatoiden Arthritis								Strukturelle Gelenkveränderungen	Körperlicher Funktionsstatus	Soziales Funktionsniveau	Lebensqualität			Gesamtmortalität	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen					
		Schmerzhafte Gelenke	Geschwollene Gelenke	Schmerz	Globale Einschätzung der KA durch den Patienten	Allgemeine Gesundheit	Morgensteifigkeit	Fatigue	Schlafqualität				SF-36: körperliche Gesundheit / psychische Gesundheit ^a	HUI ^a	EQ-5D		Schwerwiegende UE	Abbruch wegen UE	UE	Schwerwiegende Infektionen	Infektionen	
ABA	⇄	⇄	⇄	⇄	⇄	-	⇄	↗	⇄	-	⇄	-	⇄ / ⇄	-	-	⇄	⇄	⇄	⇄	⇄	⇄	⇄
ADA	⇄	⇄	⇄	⇄	⇄	-	⇄	⇄	⇄	-	⇄	⇄	⇄ / ⇄	⇄	- ^b	⇄	⇄	⇄	⇄	⇄	⇄	⇄
ANA	-	⇄	⇄	⇄	⇄	-	⇄	-	-	-	⇄	-	⇄ / ⇄	-	-	⇄	⇄	⇄	⇄	⇄	⇄	⇄
CER	⇄	⇄	⇄	⇄	⇄	-	⇄	⇄	-	-	⇄	↗ (⇄) ^c	⇄ / ⇄	-	- ^b	⇄	⇄	⇄	↘	⇄	⇄	⇄
ETA ₁	⇄	⇄	⇄	⇄	⇄	⇄	⇄	-	-	-	⇄	- ^e	-	-	- ^b	⇄	⇄	⇄	⇄	⇄	⇄	⇄
ETA ₂	⇄	↗	↗	↗	↗	↗	↗	-	-	-	↗	-	-	-	-	(⇄)	⇄	⇄	⇄	⇄	⇄	⇄
ETA ₃	↗	↗	↗	↗	↗	↗	↗	-	-	-	⇄	-	-	-	-	⇄	⇄	⇄	⇄	⇄	⇄	⇄

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Beleglage aller Wirkstoffe (Fortsetzung)

Prüfintervention	Remission	Symptomatik der rheumatoiden Arthritis								Strukturelle Gelenkveränderungen	Körperlicher Funktionsstatus	Soziales Funktionsniveau	Lebensqualität			Gesamtmortalität	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen					
		Schmerzhafte Gelenke	Geschwollene Gelenke	Schmerz	Globale Einschätzung der KA durch den Patienten	Allgemeine Gesundheit	Morgensteifigkeit	Fatigue	Schlafqualität				SF-36: körperliche Gesundheit / psychische Gesundheit ^a	HUI ^a	EQ-5D		Schwerwiegende UE	Abbruch wegen UE	UE	Schwerwiegende Infektionen	Infektionen	
GOL ₁	⇌	⇌	⇌	⇌	↔	-	-	⇌	-	-	⇌	↔	⇌ / ↔	-	-	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
GOL ₂	⇌	↔	↔	↔	↔	-	-	↔	-	-	↔	↔	-	-	-	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
INF	⇌	⇌	⇌	↔	↔	-	⇌	⇌	-	-	⇌	-	↔ / ↔	-	-	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
RIT ₁	⇌	⇌	⇌	⇌	⇌	-	-	⇌	-	-	⇌	-	↔ / ↔	-	-	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
RIT ₂	↔	↔	↔	↔	↔	-	-	↔	-	-	↔	-	↔ / ↔	-	-	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
TOC ₁	⇌	⇌	⇌	⇌	⇌	-	- ^e	⇌	- ^d	-	⇌	- ^e	⇌ / ⇌ ^d	-	- ^e	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
TOC ₂	⇌	⇌	⇌	⇌	⇌	-	-	⇌	-	-	⇌	-	⇌ / ↔	-	-	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
DV ₈	⇌	↔	↔	↔	↔	-	-	↔	-	-	↔	-	↔ / ↔	-	-	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Beleglage aller Wirkstoffe (Fortsetzung)

a: gemessen mit dem HUI 2 und HUI 3
b: Aufgrund fehlender Ergebnisse zum Single Utility Index sind die Ergebnisse zum EQ-5D nicht einschätzbar
c: Anhaltspunkt für einen Nutzen von Certolizumab pegol für den Einzelendpunkt Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten durch die Erkrankung für alle weiteren Einzelendpunkte kein Beleg für einen Nutzen
d: Die Ergebnisse beruhen nur auf 21 % der relevanten Population, da der Endpunkt in einem Amendment definiert worden war und die Fragen nicht mehr allen Patienten ausgehändigt werden konnten
e: keine Daten in die Nutzenbewertung aufgenommen, weil Anteil nicht berücksichtigter Patienten > 30 %
f: zugunsten von Etanercept
g: Tocilizumab ist die Prüfintervention, Adalimumab die Vergleichsmedikation
↑↑: Beleg für einen (Zusatz-)Nutzen oder Beleg für einen geringeren Schaden der Prüfintervention
↓↓: Beleg für einen geringeren Nutzen oder Beleg für einen (höheren) Schaden der Prüfintervention
↑: Hinweis auf einen (Zusatz-)Nutzen oder Hinweis auf einen geringeren Schaden der Prüfintervention
↓: Hinweis auf einen geringeren Nutzen oder Hinweis auf einen Schaden der Prüfintervention
↗: Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden der Prüfintervention
↘: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Anhaltspunkt für einen höheren Schaden der Prüfintervention
⇔: kein Anhaltspunkt für, Hinweis auf, Beleg für einen (Zusatz-)Nutzen oder geringeren Schaden der Prüfintervention, aber Datenlage unzureichend
(⇔): kein Anhaltspunkt für, Hinweis auf, Beleg für einen (Zusatz-)Nutzen oder geringeren Schaden der Prüfintervention, aber Datenlage unzureichend
↑↓: kein Anhaltspunkt für, Hinweis auf, Beleg für einen (Zusatz-)Nutzen oder geringeren Schaden der Prüfintervention, heterogenes Ergebnis bzw. ein irrelevanter Effekt kann nicht ausgeschlossen werden
-: keine Daten berichtet
ABA: Abatacept, ADA: Adalimumab, ANA: Anakinra, CER: Certolizumab pegol, DV: Direktvergleich Tocilizumab vs. Adalimumab bei Patienten, die für eine Weiterbehandlung mit MTX nicht geeignet waren, ETA: Etanercept, ETA 1: mit MTX, ETA 2: MTX-intolerante Patienten, ETA 3: Patienten mit schwerer aktiver und progressiver rheumatoider Arthritis, EQ-5D: EuroQol-5D, GOL: Golimumab, GOL 1: keine Vorbehandlung mit TNF- α -Inhibitoren; GOL 2: Vorbehandlung mit TNF- α -Inhibitoren, HUI: Health Utility Index, INF: Infliximab, KA: Krankheitsaktivität, RIT: Rituximab, RIT 1: keine Vorbehandlung mit Rituximab, RIT 2: nach fehlendem Ansprechen auf einen Zyklus Rituximab, SF: Health Survey Short Form, TNF: Tumornekrosefaktor, TOC 1: mehrheitlich ohne Vorbehandlung mit TNF- α -Inhibitoren; TOC 2: Vorbehandlung mit TNF- α -Inhibitoren, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), VAS: visuelle Analogskala

Fazit

Im Folgenden wird das Fazit der vorliegenden Nutzenbewertung für jedes bDMARD getrennt und alphabetisch sortiert dargestellt. Insgesamt lag eine Studie zum Vergleich von 2 bDMARDs (Tocilizumab vs. Adalimumab) vor. Die Mehrzahl der eingeschlossenen Studien war placebokontrolliert. Die Darstellung der Aussagen zur Beleglage für die patientenrelevanten Endpunkte erfolgt pro Prüfintervention eingeteilt nach Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt und kein Beleg. Die Aussagen zum Schaden folgen auf die Aussagen zum Nutzen.

Wenn nicht anders beschrieben wurden die Prüf- und die Kontrollintervention in den Studien jeweils in Kombination mit Methotrexat (MTX) angewendet.

Für die auch zur Monotherapie zugelassenen bDMARDs Adalimumab, Etanercept und Tocilizumab wurden zusätzlich für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Studien identifiziert, in denen diese Wirkstoffe als Monotherapie angewendet wurden. Tocilizumab wurde im Vergleich mit Adalimumab bei Patienten mit MTX-Unverträglichkeit untersucht. Etanercept wurde bei Patienten mit MTX-Intoleranz und bei Patienten mit schwerer aktiver und progressiver rheumatoider Arthritis als Monotherapie im Vergleich zu Sulfasalazin bzw. MTX verwendet.

Abatacept

Für Abatacept gibt es (im Vergleich zu Placebo)

- einen Beleg für einen Nutzen hinsichtlich der Remission, hinsichtlich der Symptomatik der rheumatoiden Arthritis bezogen auf schmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke, die globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten und die Morgensteifigkeit, hinsichtlich des körperlichen Funktionsstatus und hinsichtlich des Teilbereichs der körperlichen Gesundheit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität,
- einen Anhaltspunkt für einen Nutzen hinsichtlich der Symptomatik der rheumatoiden Arthritis bezogen auf Fatigue,
- keinen Beleg für einen Nutzen hinsichtlich der Symptomatik der rheumatoiden Arthritis bezogen auf Schmerz und Schlafqualität, hinsichtlich der strukturellen Gelenkveränderungen (wie Deformitäten, Versteifungen, Kontrakturen) aufgrund fehlender Daten, hinsichtlich des sozialen Funktionsniveaus ebenfalls aufgrund fehlender Daten und hinsichtlich des Teilbereichs der psychischen Gesundheit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie
- keinen Beleg für einen Schaden im Hinblick auf die Gesamtmortalität, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, schwerwiegende Infektionen und die Gesamtrate der Infektionen.

Adalimumab

Für Adalimumab gibt es (im Vergleich zu Placebo)

- einen Beleg für einen Nutzen hinsichtlich der Remission, der Symptomatik der rheumatoiden Arthritis bezogen auf schmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke, Schmerz, die globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten, die Morgensteifigkeit und Fatigue, hinsichtlich des körperlichen Funktionsstatus und hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bezogen auf den Teilbereich der körperlichen Gesundheit sowie auf weitere Teilbereiche, gemessen mit dem HUI,
- keinen Beleg für einen Nutzen hinsichtlich der Schlafqualität, der strukturellen Gelenkveränderungen (wie Deformitäten, Versteifungen, Kontrakturen) aufgrund fehlender Daten, hinsichtlich des sozialen Funktionsniveaus und des sozialen Funktionsniveaus sowie hinsichtlich des Teilbereichs der psychischen Gesundheit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität,
- einen Beleg für einen Schaden hinsichtlich schwerwiegender Infektionen, wobei für die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse kein Beleg für einen Schaden vorlag,
- einen Hinweis auf einen Schaden im Hinblick auf die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse und die Gesamtrate der Infektionen,
- keinen Beleg für einen Schaden im Hinblick auf die Gesamtmortalität sowie Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen.

Anakinra

Für Anakinra gibt es (im Vergleich zu Placebo)

- einen Hinweis auf einen Nutzen hinsichtlich der Symptomatik der rheumatoiden Arthritis bezogen auf schmerzhafte Gelenke und geschwollene Gelenke sowie hinsichtlich des körperlichen Funktionsstatus,
- keinen Beleg für einen Nutzen hinsichtlich der Remission aufgrund fehlender Daten, hinsichtlich der Symptomatik der rheumatoiden Arthritis bezogen auf Schmerz, die globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten und die Morgensteifigkeit, hinsichtlich der strukturellen Gelenkveränderungen (wie Deformitäten, Versteifungen, Kontrakturen) aufgrund fehlender Daten, hinsichtlich des sozialen Funktionsniveaus ebenfalls aufgrund fehlender Daten und hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie
- keinen Beleg für einen Schaden im Hinblick auf die Gesamtmortalität, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, schwerwiegende Infektionen und die Gesamtrate der Infektionen.

Certolizumab pegol

Für Certolizumab pegol gibt es (im Vergleich zu Placebo)

- einen Beleg für einen Nutzen hinsichtlich der Remission, hinsichtlich der Symptomatik der rheumatoiden Arthritis bezogen auf schmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke, Schmerz und die globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten sowie hinsichtlich des körperlichen Funktionsstatus,
- einen Hinweis auf einen Nutzen hinsichtlich der Symptomatik der rheumatoiden Arthritis bezogen auf die Morgensteifigkeit,
- einen Anhaltspunkt für einen Nutzen hinsichtlich des sozialen Funktionsniveaus bezogen auf die Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten durch die Erkrankung,
- keinen Beleg für einen Nutzen hinsichtlich der Symptomatik der rheumatoiden Arthritis bezogen auf Fatigue hinsichtlich der strukturellen Gelenkveränderungen (wie Deformitäten, Versteifungen, Kontrakturen) aufgrund fehlender Daten und hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität,
- einen Hinweis auf einen Schaden im Hinblick auf die Gesamtrate der schwerwiegenden Infektionen,
- einen Anhaltspunkt für einen Schaden im Hinblick auf die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse und
- keinen Beleg für einen Schaden im Hinblick auf die Gesamtmortalität, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse und die Gesamtrate der Infektionen.

Etanercept

Für Etanercept gibt es (im Vergleich zu Placebo)

- einen Hinweis auf einen Nutzen hinsichtlich der Remission und der Symptomatik der rheumatoiden Arthritis bezogen auf schmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke und die Morgensteifigkeit sowie hinsichtlich des körperlichen Funktionsstatus,
- keinen Beleg für einen Nutzen hinsichtlich der Symptomatik der rheumatoiden Arthritis bezogen auf Schmerz, die globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten und die allgemeine Gesundheit, hinsichtlich der strukturellen Gelenkveränderungen (wie Deformitäten, Versteifungen, Kontrakturen) aufgrund fehlender Daten, hinsichtlich des sozialen Funktionsniveaus und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aufgrund nicht bewertbarer Daten und
- keinen Beleg für einen Schaden im Hinblick auf die Gesamtmortalität, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, schwerwiegende Infektionen und die Gesamtrate der Infektionen.

Für Etanercept gibt es (im Vergleich zu Sulfasalazin) bei Patienten mit MTX-Intoleranz

- einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Etanercept gegenüber Sulfasalazin hinsichtlich der Symptomatik der rheumatoiden Arthritis bezogen auf schmerzhafte Gelenke und geschwollene Gelenke, Schmerz, die globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten und die allgemeine Gesundheit sowie hinsichtlich der Morgensteifigkeit und des körperlichen Funktionsstatus,
- keinen Beleg für einen Zusatznutzen hinsichtlich der Remission und hinsichtlich der strukturellen Gelenkveränderungen (wie Deformitäten, Versteifungen, Kontrakturen), des sozialen Funktionsniveaus und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aufgrund fehlender Daten sowie
- keinen Beleg für einen geringeren oder größeren Schaden durch eine der beiden Prüfinerventionen im Hinblick auf die Gesamtmortalität und im Hinblick auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, schwerwiegende Infektionen und die Gesamtrate der Infektionen.

Für Etanercept gibt es (im Vergleich zu MTX) bei Patienten mit schwerer aktiver und progressiver rheumatoider Arthritis

- einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Etanercept gegenüber Sulfasalazin hinsichtlich der Remission, hinsichtlich der Symptomatik der rheumatoiden Arthritis bezogen auf schmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke, Schmerz, die globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten, die allgemeine Gesundheit sowie die Morgensteifigkeit,
- keinen Beleg für einen Zusatznutzen hinsichtlich der strukturellen Gelenkveränderungen (wie Deformitäten, Versteifungen, Kontrakturen) aufgrund fehlender Daten, hinsichtlich des körperlichen Funktionsstatus, des sozialen Funktionsniveaus und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität jeweils aufgrund fehlender Daten sowie
- keinen Beleg für einen geringeren oder größeren Schaden durch eine der beiden Prüfinerventionen im Hinblick auf die Gesamtmortalität und im Hinblick auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, schwerwiegende Infektionen und die Gesamtrate der Infektionen.

Golimumab

Für Golimumab gibt es (im Vergleich zu Placebo) für eine nicht mit TNF- α -Inhibitoren vorbehandelte Population

- einen Beleg für einen Nutzen hinsichtlich der Remission, hinsichtlich der Symptomatik der rheumatoiden Arthritis bezogen auf schmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke und Schmerz sowie hinsichtlich des körperlichen Funktionsstatus,
- einen Hinweis auf einen Nutzen hinsichtlich der Symptomatik der rheumatoiden Arthritis bezogen auf Fatigue und hinsichtlich des Teilbereichs körperliche Gesundheit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität,
- einen Anhaltspunkt für einen Nutzen hinsichtlich des sozialen Funktionsniveaus,
- keinen Beleg für einen Nutzen hinsichtlich der Symptomatik der rheumatoiden Arthritis bezogen auf die globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten, hinsichtlich der strukturellen Gelenkveränderungen (wie Deformitäten, Versteifungen, Kontrakturen) aufgrund fehlender Daten sowie hinsichtlich des Teilbereichs psychische Gesundheit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und
- keinen Beleg für einen Schaden im Hinblick auf die Gesamtmortalität, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, schwerwiegende Infektionen und die Gesamtrate der Infektionen.

Für Golimumab (im Vergleich zu Placebo) gibt es für eine mit TNF- α -Inhibitoren vorbehandelte Population

- einen Hinweis auf einen Nutzen hinsichtlich der Remission,
- einen Anhaltspunkt für einen Nutzen hinsichtlich der Symptomatik der rheumatoiden Arthritis bezogen auf schmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke und die globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten sowie hinsichtlich des körperlichen Funktionsstatus,
- keinen Beleg für einen Nutzen hinsichtlich der Symptomatik der rheumatoiden Arthritis bezogen auf Schmerz und Fatigue sowie hinsichtlich des sozialen Funktionsniveaus – aufgrund fehlender Daten lag ebenfalls kein Beleg für einen Nutzen für strukturelle Gelenkveränderungen (wie Deformitäten, Versteifungen, Kontrakturen) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität vor – und
- keinen Beleg für einen Schaden im Hinblick auf die Gesamtmortalität, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, schwerwiegende Infektionen und die Gesamtrate der Infektionen.

Infliximab

Für Infliximab gibt es (im Vergleich zu Placebo)

- einen Hinweis auf einen Nutzen hinsichtlich der Remission, hinsichtlich der Symptomatik der rheumatoiden Arthritis bezogen auf schmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke, die Morgensteifigkeit und Fatigue sowie hinsichtlich des körperlichen Funktionsstatus,
- keinen Beleg für einen Nutzen hinsichtlich der Symptomatik der rheumatoiden Arthritis bezogen auf Schmerz und die globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten, hinsichtlich der strukturellen Gelenkveränderungen (wie Deformitäten, Versteifungen, Kontrakturen) aufgrund fehlender Daten, hinsichtlich des sozialen Funktionsniveaus aufgrund fehlender Daten und hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie
- keinen Beleg für einen Schaden im Hinblick auf die Gesamtmortalität, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse sowie schwerwiegende Infektionen und Infektionen.

Rituximab

Für Rituximab (im Vergleich zu Placebo) gibt es für eine Population ohne Vorbehandlung mit Rituximab

- einen Hinweis auf einen Nutzen hinsichtlich der Remission, hinsichtlich der Symptomatik der rheumatoiden Arthritis bezogen auf schmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke, Schmerz, die globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten sowie Fatigue und hinsichtlich des körperlichen Funktionsstatus,
- einen Anhaltspunkt für einen Nutzen hinsichtlich des Teilbereichs körperliche Gesundheit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität,
- keinen Beleg für einen Nutzen hinsichtlich der strukturellen Gelenkveränderungen (wie Deformitäten, Versteifungen, Kontrakturen) aufgrund fehlender Daten, hinsichtlich des sozialen Funktionsniveaus ebenfalls aufgrund fehlender Daten und hinsichtlich des Teilbereichs psychische Gesundheit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität,
- keinen Beleg für einen Schaden im Hinblick auf die Gesamtmortalität, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, schwerwiegende Infektionen und die Gesamtrate der Infektionen.

Für Rituximab (im Vergleich zu Placebo) gibt es für eine Population nach fehlendem Ansprechen auf einen Zyklus Rituximab

- keinen Beleg für einen Nutzen im Hinblick auf die in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachteten patientenrelevanten Endpunkte (dabei lagen sowohl für strukturelle

Gelenkveränderungen [wie Deformitäten, Versteifungen, Kontrakturen] und für das soziale Funktionsniveau keine Daten vor) sowie

- keinen Beleg für einen Schaden im Hinblick auf die Gesamtmortalität, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, schwerwiegende Infektionen und die Gesamtrate der Infektionen.

Tocilizumab

Für Tocilizumab (im Vergleich zu Placebo) gibt es für eine mehrheitlich nicht mit TNF- α -Inhibitoren vorbehandelte Population

- einen Beleg für einen Nutzen hinsichtlich der Remission, hinsichtlich der Symptomatik der rheumatoiden Arthritis bezogen auf schmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke, Schmerz, die globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten und Fatigue, hinsichtlich des körperlichen Funktionsstatus und hinsichtlich des Teilbereichs körperliche Gesundheit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität,
- keinen Beleg für einen Nutzen hinsichtlich der Symptomatik der rheumatoiden Arthritis bezogen auf die Morgensteifigkeit und Schlafqualität wegen nicht bewertbarer Daten, hinsichtlich der strukturellen Gelenkveränderungen (wie Deformitäten, Versteifungen, Kontrakturen) aufgrund fehlender Daten, hinsichtlich des sozialen Funktionsniveaus und hinsichtlich des Teilbereichs psychische Gesundheit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität,
- einen Beleg für einen Schaden im Hinblick auf Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse,
- einen Hinweis auf einen Schaden im Hinblick auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende Infektionen und die Gesamtrate der Infektionen sowie
- keinen Beleg für einen Schaden im Hinblick auf die Gesamtmortalität.

Für Tocilizumab (im Vergleich zu Placebo) gibt es für eine mit TNF- α -Inhibitoren vorbehandelte Population

- einen Hinweis auf einen Nutzen hinsichtlich der Remission, hinsichtlich der Symptomatik der rheumatoiden Arthritis bezogen auf schmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke, Schmerz, die globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten und Fatigue, hinsichtlich des körperlichen Funktionsstatus und hinsichtlich des Teilbereichs körperliche Gesundheit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität,
- keinen Beleg für einen Nutzen hinsichtlich der strukturellen Gelenkveränderungen (wie Deformitäten, Versteifungen, Kontrakturen) aufgrund fehlender Daten, hinsichtlich des

sozialen Funktionsniveaus ebenfalls aufgrund fehlender Daten und hinsichtlich des Teilbereichs der psychischen Gesundheit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie

- keinen Beleg für einen Schaden im Hinblick auf die Gesamtmortalität, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, schwerwiegende Infektionen und die Gesamtrate der Infektionen.

Für Tocilizumab im Vergleich zu Adalimumab bei Patienten, die für eine Weiterbehandlung mit MTX nicht geeignet waren, gibt es

- einen Hinweis auf einen Zusatznutzen hinsichtlich der Remission,
- keinen Beleg für einen Zusatznutzen hinsichtlich der Symptomatik der rheumatoiden Arthritis bezogen auf schmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke, Schmerz, die globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten und Fatigue, hinsichtlich des körperlichen Funktionsstatus und hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. – für strukturelle Gelenkveränderungen (wie Deformitäten, Versteifungen, Kontrakturen) und für das soziale Funktionsniveau lagen keine Daten vor. – sowie
- keinen Beleg für einen größeren bzw. geringeren Schaden im Hinblick auf die Gesamtmortalität, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, schwerwiegende Infektionen und die Gesamtrate der Infektionen.

Schlagwörter: Abatacept, Adalimumab, Anakinra, Arthritis – Rheumatoide, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab, Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist-Protein, Nutzenbewertung, Rituximab, systematische Übersicht, TNFR-Fc Fusion Protein, Tocilizumab

Keywords: Abatacept, Adalimumab, Anakinra, Arthritis – Rheumatoid, Benefit Assessment, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab, Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein, Rituximab, Systematic Review, TNFR-Fc Fusion Protein, Tocilizumab