

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,
- 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 die Zweitlinientherapie als Therapie nach 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 in 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 22.09.2010. 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 wurde die Firma AstraZeneca 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.

Die Ergebnisse der Suche in bibliografischen Datenbanken und in öffentlich zugänglichen Studienregistern sowie potenziell relevante Zitate aus systematischen Übersichten wurden durch 2 Reviewer unabhängig voneinander auf Relevanz bewertet. Das Ergebnis weiterer Suchquellen wurde von einem Reviewer bewertet und das Ergebnis 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 für die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wurden und die jeweilige Anzahl Patienten. Insgesamt wurden 28 Studien als relevant für die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung identifiziert. Teilweise waren lediglich Teilpopulationen der Studien für die Nutzenbewertung relevant. In allen Studien wurden die Prüf- und die Kontrollintervention zulassungskonform jeweils in Kombination mit Methotrexat (MTX) angewendet.

Für die auch zur Monotherapie zugelassenen bDMARDs Adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept und Tocilizumab wurden keine für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert, in denen diese Wirkstoffe in Monotherapie angewendet wurden.

Die Studien hatten vorwiegend Placebovergleiche untersucht. Für Infliximab lag eine aktiv kontrollierte Studie im Vergleich zu einer Kombination von 2 synthetisch hergestellten Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (sDMARDs) vor. Nur eine Studie verglich 2 Prüfinterventionen (Etanercept + MTX versus Infliximab + MTX).

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene war für die überwiegende Zahl der Studien niedrig (24 Studien). Für die meisten Ergebnisse lag auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial vor. In 22 Studien waren 12 bis 16 Wochen nach Randomisierung Therapieanpassungen nach unzureichendem 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	Kontrolle + MTX	Anzahl der Studien	Anzahl der Patienten^a
Abatacept	Placebo	5 (4 publiziert)	2566
Adalimumab	Placebo	4 (4 publiziert)	1041
Anakinra	Placebo	2 (2 publiziert)	1653
Certolizumab pegol	Placebo	2 (2 publiziert)	965
Etanercept	Placebo	2 (2 publiziert)	548
Golimumab	Placebo	2 (1 publiziert)	401
(keine Vorbehandlung TNF- α -Inhibitoren)	Placebo	1 (1 publiziert)	205
(Vorbehandlung mit TNF- α -Inhibitoren)			
Infliximab	Placebo	1 (1 publiziert)	174
	Sulfasalazin + Hydroxychloroquin	1 (1 publiziert)	258
Rituximab	Placebo	1 (1 publiziert)	520
(keine Vorbehandlung mit Rituximab)	Placebo	1 (1 publiziert)	475
(nach fehlendem Ansprechen auf einen Zyklus Rituximab)			
Tocilizumab	Placebo	4 (2 publiziert)	2737
(mehrheitlich ohne Vorbehandlung mit TNF- α -Inhibitoren)	Placebo	1 (1 publiziert)	335
(Vorbehandlung mit TNF- α -Inhibitoren)			
Direktvergleich:			
Etanercept	Infliximab	1 (1 publiziert)	32
Summe:		28 (24 publiziert)	11 910
a: relevante Populationen für die vorliegende Bewertung			
MTX: Methotrexat, TNF: Tumornekrosefaktor			

Nachfolgend wurden die Ergebnisse wirkstoffspezifisch zusammengefasst.

Abatacept

Für Abatacept wurden für die vorliegende Fragestellung 5 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, 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 (4 / 3)
Geschwollene Gelenke [Anzahl, relative Änderung (%)]	heterogenes Ergebnis, gleichgerichtete Effekte zugunsten von Abatacept + MTX (4 / 3); erklärender Faktor könnte der in 1 Studie höhere Anteil von Patienten mit Vorbehandlung mit TNF- α -Inhibitoren sein: -25,47 [-30,08; -20,85] ^c
Schmerz [VAS 100 mm, relative Änderung (%)] ^d	heterogenes Ergebnis, gleichgerichtete und mehrheitlich statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Abatacept + MTX / heterogenes Ergebnis ^e , mehrheitlich lag 95 %-KI der SMD nicht vollständig unterhalb von -0,2 (5 / 4)
Globale Einschätzung der KA durch den Patienten [VAS 100 mm, relative Änderung (%)] ^d	-26,03 [-32,66; -19,40] / heterogenes Ergebnis ^e , mehrheitlich lag 95 %-KI der SMD vollständig unterhalb von -0,2 (5 / 4); erklärender Faktor könnte der in 1 Studie höhere Anteil von Patienten mit Vorbehandlung mit TNF- α -Inhibitoren sein: -0,37 [-0,46; -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, 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 [-0,61; -0,39] ^e (5 / 4)
Responderanalyse [HAQ-DI bzw. mHAQ]	Patienten mit einer Verbesserung von $\leq -0,3$: OR: 2,72 [2,14; 3,46] (4 / 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	4,48 [3,43; 5,54] / 0,49 [0,38; 0,61] ^c (4 / 3)
Psychische Gesundheit [SF-36, absolute Änderung] ^f	3,32 [2,18; 4,47] / heterogenes Ergebnis ^c , gleiche Effektrichtung, mehrheitlich lag 95 %-KI der SMD nicht vollständig oberhalb von 0,2 (4 / 3)
Gesamtmortalität [Todesfälle]	RD: -0,00 [-0,01; 0,01] (5 / 4)
UAW	
Pat. mit mindestens 1 SUE	heterogene Ergebnisse, keine gleichgerichteten Effekte (4 / 3)
Studienabbruch wegen UE	OR: 1,19 [0,67; 2,12] (4 / 3)
Pat. mit mindestens 1 UE	OR: 1,22 [0,96; 1,55] (5 / 4)
Pat. mit mindestens 1 schwerwiegenden Infektion	OR: 1,24 [0,53; 2,90] (4 / 3)
Pat. mit mindestens 1 Infektion	OR: 1,32 [0,97; 1,81] (5 / 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-reactives 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. Das hohe Verzerrungspotenzial beruhte häufig darauf, dass unter Placebo + MTX bedeutsam mehr Patienten die Studie aufgrund fehlender Wirksamkeit abgebrochen bzw. Patienten eine Therapieanpassung erhalten hatten. Zwar wurden in den meisten Fällen 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 und den körperlichen 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 die 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 die 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 hierbei der in einer der Studien größere Anteil von Patienten mit 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 Effekte 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 dieser 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 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 12 ist die Beleglage für Abatacept dargestellt.

Adalimumab

Für Adalimumab wurden für die vorliegende Fragestellung 4 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, 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 Nutzenbewertung / davon Anzahl Studien mit endpunktbezogenem hohem Vzp)
Adalimumab + MTX versus Placebo + MTX	
Remission [ACR 100]	RD: 0 [-0,02; 0,02] (1 / 0)
Symptomatik der RA	
Schmerzhafte Gelenke [Anzahl, absolute Änderung] ^b	-7,21 [-9,09; -5,33] (3 / 3)
Geschwollene Gelenke [Anzahl, absolute Änderung] ^b	-6,18 [-7,50; -4,86] (3 / 3)
Schmerz [VAS 100 mm, absolute Änderung] ^b	-17,85 [-21,61; -14,09] / -0,72 [-0,88; -0,56] ^c (3 / 3)
Globale Einschätzung der KA durch den Patienten [VAS 100 mm, absolute Änderung] ^b	-17,41 [-21,27; -13,55] / -0,69 [-0,85; -0,53] ^c (3 / 3)
Morgensteifigkeit	
Dauer [Minuten, absolute Änderung] ^b	-41,6 [-76,6; -6,6] (1 / 1)
Responderanalyse [keine Morgensteifigkeit]	Patienten ohne Morgensteifigkeit: OR: 2,82 [1,91; 4,71] (2 / 2)
Fatigue [FACIT-F, absolute Änderung] ^d	4,80 [3,25; 6,36] / 0,52 [0,35; 0,70] ^c (2 / 2)
Strukturelle Gelenkveränderungen	nicht untersucht
Körperlicher Funktionsstatus [HAQ-DI bzw. modified kHAQ]	
absolute Änderung ^b	-0,33 [-0,42; -0,25] / -0,62 [-0,77; -0,46] ^c (3 / 3)
Responderanalyse [HAQ-DI]	Patienten mit einer Verbesserung von: ≤ -0,22: OR: 2,71 [1,79; 4,10] (1 / 1) ≤ -0,5: OR: 3,12 [2,07; 4,71] (1 / 1)
Soziales Funktionsniveau	nicht untersucht

(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)
Adalimumab + MTX versus Placebo + MTX	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Körperliche Gesundheit [SF-36, absolute Änderung] ^d	5,86 [4,23; 7,48] / 0,62 [0,44; 0,80] ^c (2 / 2)
Psychische Gesundheit [SF-36, absolute Änderung] ^d	1,75 [0,07; 3,44] / 0,18 [0,00; 0,35] ^c (2 / 2)
HUI 2 ^d [absolute Änderung]	0,10 [0,06; 0,14] / 0,41 [0,24; 0,59] ^c (2 / 2)
HUI 3 ^d [absolute Änderung]	heterogenes Ergebnis, gleichgerichtete und statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Adalimumab + MTX / 0,48 [0,23; 0,73] ^c (2 / 2)
Gesamtmortalität [Todesfälle]	RD: 0,01 [-0,00; 0,02] (4 / 3)
UAW	
Pat. mit mindestens 1 SUE	OR: 0,91 [0,48; 1,75] (4 / 3)
Studienabbruch wegen UE	OR: 1,34 [0,79; 2,27] (4 / 3)
Pat. mit mindestens 1 UE	OR: 1,38 [0,96; 1,98] (4 / 3)
Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Infektion	OR: 3,14 [0,88; 11,12] (4 / 3)
Pat. mit mindestens 1 Infektion	OR: 1,45 [1,14; 1,86] (4 / 3)
<p>a: Mittelwertdifferenz, sofern nicht anders vermerkt b: Negative Effektschätzer bedeuten hier bessere Werte unter Adalimumab + 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 Adalimumab + MTX.</p> <p>ACR: American College Of Rheumatology, 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, 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</p>	

Auf Studienebene hatten alle 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 bedeutsam 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 schmerzhaftes Gelenke, geschwollene Gelenke, Schmerz, globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten, Morgensteifigkeit, Fatigue, körperlicher Funktionsstatus und die gesundheitsbezogene Lebensqualität bezogen auf den Teilbereich körperliche Gesundheit gemessen mit dem Health Survey Short Form(SF)-36 sowie den Teilbereich gemessen mit 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. Für die Endpunkte lag durchweg ein endpunktbezogen 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 Adalimumab.

Für die Gesamtrate der Infektionen lag ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Adalimumab + MTX vor. Aufgrund des mehrheitlich endpunktbezogen hohen Verzerrungspotenzials ergibt sich 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, schmerzhaftes 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 12 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, 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, Vzpz: 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 niedrigem 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 12 ist die Beleglage für Anakinra dargestellt.

Certolizumab pegol

Für Certolizumab pegol wurden für die vorliegende Fragestellung 2 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, 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 Nutzenbewertung / davon Anzahl Studien mit endpunktbezogenem hohem Vzp)
Certolizumab pegol + MTX versus Placebo + MTX	
Remission [DAS 28 (BSG) ^b < 2,6]	OR: 12,47 [4,52; 34,43] (2 / 0)
Symptomatik der RA	
Schmerzhafte Gelenke [Anzahl, absolute Änderung] ^c	-12,28 [-14,48; -10,09] (2 / 2)
Geschwollene Gelenke [Anzahl, absolute Änderung] ^c	-9,63 [-11,15; -8,10] (2 / 2)
Schmerz [VAS 100 mm, absolute Änderung] ^c	-17,32 [-21,91; -12,74] / -0,50 [-0,64; -0,37] ^d (2 / 2)
Globale Einschätzung der KA durch den Patienten [VAS 100 mm, absolute Änderung] ^c	-22,16 [-26,95; -17,37] / -0,62 [-0,75; -0,48] ^d (2 / 2)
Morgensteifigkeit [Stunden, absolute Änderung]	heterogenes Ergebnis, gleichgerichtete, statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Certolizumab pegol + MTX (2 / 2)
Fatigue [FAS, absolute Änderung] ^c	-1,02 [-1,55; -0,49] / -0,26 [-0,39; -0,12] ^d (2 / 2)
Strukturelle Gelenkveränderungen	nicht untersucht
Körperlicher Funktionsstatus [HAQ-DI, absolute Änderung] ^c	-0,38 [-0,49; -0,27] / -0,45 [-0,58; -0,31] ^d (2 / 2)
Soziales Funktionsniveau	keine verwertbaren Ergebnisse
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Körperliche Gesundheit [SF-36, absolute Änderung] ^c	3,94 [1,96; 5,93] / 0,27 [0,13; 0,41] ^d (2 / 2)
Psychische Gesundheit [SF-36, absolute Änderung] ^c	1,26 [-1,29; 3,80] (2 / 2)
EQ-5D-VAS 20 cm [Spanne von 0-100, absolute Änderung] ^c	14,89 [11,05; 18,74] / 0,61 [0,45; 0,78] ^d (2 / 2)
Gesamtmortalität [Todesfälle]	RD: 0,00 [-0,01; 0,01] (2 / 2)

(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)
Certolizumab pegol + MTX versus Placebo + MTX	
UAW	
Pat. mit mindestens 1 SUE	OR: 2,26 [1,26; 4,03] (2 / 2)
Studienabbruch wegen UE	OR: 3,03 [1,16; 7,90] (2 / 2)
Pat. mit mindestens 1 UE	heterogenes Ergebnis, gleichgerichtete Effekte, davon 1 statistisch signifikant zuungunsten von Certolizumab pegol + MTX (2 / 2)
Pat. mit mindestens 1 schwerwiegenden Infektion	OR: 4,91 [1,32; 18,28] (2 / 2)
Pat. mit mindestens 1 Infektion	OR: 1,87 [1,27; 2,74] (2 / 2)
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: 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 Certolizumab pegol + MTX. BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, DAS: Disease Activity Score, EQ-5D: EuroQuol-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	

Auf Studienebene lag für beide Studien ein niedriges Verzerrungspotenzial vor. Auf Endpunktebene war das Verzerrungspotenzial, bis auf die Ergebnisse für den Endpunkt der Remission, 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.

Für den Endpunkt der Remission zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Certolizumab pegol + MTX basierend auf 2 Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial. Auch für die Endpunkte schmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke, Schmerz, globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten, Morgensteifigkeit und den körperlichen 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. Für diese Endpunkte lag durchweg endpunktbezogen ein

hohes Verzerrungspotenzial vor. Auf Basis von Sensitivitätsanalysen (siehe oben) wurden die Effekte als robust eingestuft. Hieraus ergibt sich jeweils ein Beleg für einen Nutzen von Certolizumab pegol.

Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender Infektionen und der Gesamtrate an 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. Aus einer der 2 Studien lag ein statistisch signifikantes Ergebnis vor, das zuungunsten von Certolizumab pegol + MTX ausfiel. Hieraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Schaden von Certolizumab pegol.

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 12 ist die Beleglage für Certolizumab pegol dargestellt.

Etanercept

Für Etanercept wurden für die vorliegende Fragestellung 2 Studien, jeweils zum Vergleich von Etanercept + MTX versus Placebo + MTX, eingeschlossen.

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

Tabelle 6: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Etanercept

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]	nicht untersucht	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 (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]) ^c	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: EuroQuol-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>		

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 der Remission, generell hoch. Einer der Gründe, der meist und für beide Studien zutraf, war, dass unter Placebo + MTX bedeutsam mehr Patienten die Studien wegen 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 die Endpunkte Remission, schmerzhaftes Gelenke, geschwollene Gelenke, Morgensteifigkeit und den körperlichen Funktionsstatus zeigten sich ebenfalls statistisch

signifikante Ergebnisse bzw. ein irrelevanter Effekt konnte ausgeschlossen werden. Das Ergebnis für die Remission beruhte auf einer Einzelstudie mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial. Für die anderen 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 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 oder die Ergebnisse ohne eindeutige Ergebnisrichtung waren, oder aufgrund fehlender Daten.

Relevante Subgruppenanalysen lagen nicht vor.

In Tabelle 12 ist die Beleglage für Etanercept dargestellt.

Golimumab

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

Tabelle 7 enthält die Zusammenfassung der Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung zu Golimumab, Informationen zur Anzahl vorliegender Studien für die jeweiligen Endpunkte sowie zum endpunktbezogenen Verzerrungspotenzial. Die Populationen mit bzw. ohne Vorbehandlung mit TNF- α -Inhibitoren wurden als nicht vergleichbar angesehen und dementsprechend metaanalytische Zusammenfassungen der Ergebnisse nicht durchgeführt.

Tabelle 7: 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)	nicht untersucht ^d
Symptomatik der RA		
Schmerzhafte Gelenke [Anzahl, relative Änderung (%)] ^e	-30,58 [-41,29; -19,87] (2 / 2)	nicht untersucht ^d
Geschwollene Gelenke [Anzahl, relative Änderung (%)] ^e	-24,96 [34,43; -15,50] (2 / 2)	nicht untersucht ^d
Schmerz [VAS 100 mm, relative Änderung (%)]	heterogenes Ergebnis ^f , gleichgerichtete Effekte, davon 1 statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Golimumab (2 / 2)	nicht untersucht ^d
Globale Einschätzung der KA durch den Patienten [VAS 100 mm, relative Änderung (%)]	heterogenes Ergebnis ^f , keine gleichgerichteten Effekte; Relevanzbewertung ^g : heterogenes Ergebnis, keine gleichgerichteten Effekte (2 / 2)	nicht untersucht ^d
Fatigue [FACIT-F, relative Änderung (%)] ^h	5,14 [2,69; 7,60] / 0,57 [0,29; 0,84] ^g (1 / 1)	nicht untersucht ^d
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)	nicht untersucht ^d
Responderanalyse [HAQ-DI]	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)	nicht untersucht ^d
Soziales Funktionsniveau		
Leistungsfähigkeit [VAS 10 cm, absolute Änderung] ^e	-1,52 [-2,34; -0,70] / -0,49 [-0,77; -0,22] ^g (1 / 1)	nicht untersucht ^d
Arbeitsausfall ^e [Tage ⁱ , absolute Änderung]	-4,85 [-9,49; -0,21] (1 / 1)	
Arbeitsunfähigkeit / Arbeitsfähigkeit ^j	p = 0,452 ^k / p = 0,178 ^k (1 / 1)	

(Fortsetzung)

Tabelle 7: 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
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]	p = 0,339 ^k (1 / 1)	nicht untersucht ^d
Gesamt mortalität [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. 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 b: Ergebnisse wurden aufgrund unterschiedlicher Populationen nicht metaanalytisch zusammengefasst und getrennt voneinander interpretiert. c: DAS 28 unter Verwendung des Entzündungsparameters BSG. d: für die relevante Studienpopulation des vorliegenden Berichts e: Negative Effektschätzer bedeuten hier bessere Werte unter Golimumab. 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 wäre. 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. 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 Studienanfang arbeitsunfähig waren mit Arbeitsfähigkeit am Studienende k: 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, 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</p>		

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 der 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 von randomisierter Therapie und der Behandlung unter Therapieanpassung nicht ausschließen, die sich allerdings vermutlich eher zuungunsten der Prüflintervention auswirken und somit als konservative Verzerrung eingestuft wurden.

Für den Endpunkt der Remission zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Golimumab + MTX bei endpunktbezogen 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 diese Endpunkte lag 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 Golimumab.

Für die Endpunkte 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 den Endpunkt Schmerz zeigte sich ein heterogenes Ergebnis, wobei die größere von zwei Studien einen sicher nicht irrelevanten Effekt zeigte. Aufgrund einer robusten Sensitivitätsanalyse ergibt sich ein Hinweis auf 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 hohes Verzerrungspotenzial. Auch das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial war generell hoch.

Es lagen ausschließlich Ergebnisse zur Gesamtmortalität und zu unerwünschten Ereignissen für die relevante Population vor. Für alle diese Endpunkte lag kein Beleg für einen Nutzen oder Schaden vor, weil die Ergebnisse jeweils nicht statistisch signifikant waren.

Relevante Subgruppenanalysen lagen nicht vor.

In Tabelle 12 ist die Beleglage für Golimumab dargestellt.

Infliximab

Für Infliximab wurden für die vorliegende Fragestellung 2 Studien eingeschlossen. Eine der Studien war placebokontrolliert und eine Studie verglich Infliximab + MTX mit einer Kombination der 2 synthetisch hergestellten DMARDs (sDMARD) Hydroxychloroquin und Sulfasalazin + MTX.

Tabelle 8 enthält die Zusammenfassung der Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung zu Infliximab, Informationen zur Anzahl vorliegender Studien für die jeweiligen Endpunkte sowie zum endpunktbezogenen Verzerrungspotenzial. Aufgrund der unterschiedlichen Kontrollsubstanzen wurden die Ergebnisse der beiden Studien nicht metaanalytisch zusammengefasst.

Tabelle 8: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Infliximab

Endpunkt [ggf. Messinstrument bzw. Operationalisierung]	Ergebnis der Meta-Analyse bzw. Einzelstudien Gruppenunterschied [95 %-KI] ^{a, b} (Anzahl Studien mit Ergebnissen für die Nutzenbewertung / davon Anzahl Studien mit endpunktbezogen hohem Vzp)	
	Infliximab + MTX versus	
	Placebo + MTX	Hydroxychloroquin + Sulfasalazin + MTX
Remission [Pinals-Kriterien]	RD: 0,01 [-0,03; 0,06] (1 / 1)	nicht untersucht ^c
Symptomatik der RA Schmerzhafte Gelenke [Anzahl, relative Änderung (%)] ^d	-20,4 [-37,33; -3,47] (1 / 1)	nicht untersucht ^c

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Infliximab (Fortsetzung)

Endpunkt [ggf. Messinstrument bzw. Operationalisierung]	Ergebnis der Meta-Analyse bzw. Einzelstudien Gruppenunterschied [95 %-KI] ^{a, b} (Anzahl Studien mit Ergebnissen für die Nutzen- bewertung / davon Anzahl Studien mit endpunktbezogenem hohem Vzp)	
	Infliximab + MTX versus	
	Placebo + MTX	Hydroxychloroquin + Sulfasalazin + MTX
Geschwollene Gelenke [Anzahl, relative Änderung (%)] ^d	-24,9 [-43,10; -6,70] (1 / 1)	nicht untersucht ^c
Schmerz [VAS 100 mm, relative Änderung (%)]	p = 0,053 ^e (1 / 1)	nicht untersucht ^c
Globale Einschätzung der KA durch den Patienten [VAS 100 mm, relative Änderung (%)]	p = 0,063 ^e (1 / 1)	nicht untersucht ^c
Morgensteifigkeit [Minuten, relative Änderung (%)]	p = 0,039 ^e (Unterschied zugunsten von Infliximab + MTX) (1 / 1)	nicht untersucht ^c
Fatigue [VAS 100 mm, , relative Änderung (%)]	p = 0,075 ^e (1 / 1)	nicht untersucht ^c
Strukturelle Gelenkveränderungen	nicht untersucht	nicht untersucht ^c
Körperlicher Funktionsstatus [HAQ-DI, absolute Änderung] ^d	0 [-0,18; 0,18] (1 / 1)	nicht untersucht ^c
Soziales Funktionsniveau	nicht untersucht	nicht untersucht ^c
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		nicht untersucht ^c
Körperliche Gesundheit [SF-36, absolute Änderung]	p = 0,840 ^e (1 / 1)	
Psychische Gesundheit [SF-36, absolute Änderung]	p = 0,557 ^e (1 / 1)	
Gesamtmortalität [Todesfälle]	p = 0,761 ^e	p = 1 ^e
UAW		
Pat. mit mindestens 1 SUE	p = 1,000 ^e (1 / 1)	p = 1 ^e (1 / 1)
Studienabbruch wegen UE	Keine Angabe	Keine Angabe
Pat. mit mindestens 1 UE	p = 0,532 ^e (1 / 1)	p = 0,502 ^e (1 / 1)
Pat. mit mindestens 1 schwerwiegenden Infektion	p = 0,830 ^e (1 / 1)	Keine Angabe
Pat. mit mindestens 1 Infektion	p = 0,028 ^e (1 / 1)	p = 0,023 ^e (1 / 1)
<p>a: Mittelwertdifferenz, sofern nicht anders vermerkt b: Ergebnisse wurden aufgrund unterschiedlicher Vergleichsgruppen nicht metaanalytisch zusammengefasst c: für die relevante Studienpopulation des vorliegenden Berichts d: Negative Effektschätzer bedeuten hier bessere Werte unter Infliximab e: ausschließlich p-Wert in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt</p> <p>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</p>		

Nutzen: Vergleich mit Placebo + MTX

Die Studie hatte aufgrund fehlender Verblindung auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial. Auch auf Endpunktebene war dies durchweg hoch.

Für die Endpunkte schmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke und Morgensteifigkeit zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Infliximab + MTX. Diese Ergebnisse beruhten jeweils auf einer Einzelstudie mit einem endpunktbezogen hohen Verzerrungspotenzial. Hieraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Nutzen von Infliximab.

Für die Gesamtrate der Infektionen zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Infliximab + MTX. Dieses Ergebnis beruhte auf einer Einzelstudie mit einem endpunktbezogen hohen Verzerrungspotenzial. Hieraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Schaden von Infliximab.

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

Zusatznutzen: Vergleich mit Hydroxychloroquin + Sulfasalazin + MTX

Die Studie hatte aufgrund fehlender Verblindung auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial. Auch auf Endpunktebene war dies durchweg hoch. Relevante Ergebnisse für diese Studie lagen ausschließlich zu unerwünschten Ereignissen vor.

Für die Gesamtrate der Infektionen zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten der Kombination von sDMARDs. Dieses Ergebnis beruhte auf einer Einzelstudie mit einem endpunktbezogen hohen Verzerrungspotenzial. Hieraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Infliximab gegenüber der Kombination Hydroxychloroquin + Sulfasalazin.

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

In Tabelle 12 ist die Beleglage für Infliximab dargestellt.

Rituximab

Für Rituximab wurden für die vorliegende Fragestellung 2 Studien, jeweils zum Vergleich von 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 einer wiederholten Gabe eines Rituximab-Zyklus.

Tabelle 9 enthält die Zusammenfassung der Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung zu Rituximab, 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 9: 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 Nutzenbewertung / 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 Responderanalyse 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 9: 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]
Gesamt mortalität [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</p> <p>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.</p> <p>c: DAS 28 unter Verwendung des Entzündungsparameters BSG.</p> <p>d: Negative Effektschätzer bedeuten hier bessere Werte unter Rituximab + MTX.</p> <p>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.</p> <p>f: Im Studienbericht wurden negative Angaben als Verbesserung berichtet, was für das verwendete Instrument eigentlich umgekehrt ist.</p> <p>g: Keine Relevanzbewertung, da für den identischen Studienpool eine Responderanalyse vorlag</p> <p>h: Positive Effektschätzer bedeuten hier bessere Werte unter Rituximab + MTX.</p> <p>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 des körperlichen Funktionsstatus, schmerzhaftes Gelenke, geschwollene Gelenke, Schmerz, die 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 der gesundheitsbezogenen 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 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 12 ist die Beleglage für Rituximab dargestellt.

Tocilizumab

Für Tocilizumab wurden für die vorliegende Fragestellung 5 Studien, jeweils zum Vergleich von Tocilizumab + MTX mit Placebo + MTX eingeschlossen. Aus einer Studie war ausschließlich eine Teilpopulation relevant. Zudem wurden in dieser Studie im Gegensatz zu den anderen 4 Studien Patienten mit inadäquater Response auf TNF- α -Inhibitoren untersucht.

Tabelle 10 enthält die Zusammenfassung der Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung zu Tocilizumab, Informationen zur Anzahl vorliegender Studien für die jeweiligen Endpunkte sowie zum endpunktbezogenen Verzerrungspotenzial. Die Populationen mit bzw. ohne Vorbehandlung mit TNF- α -Inhibitoren wurden als nicht vergleichbar angesehen und dementsprechend metaanalytische Zusammenfassungen der Ergebnisse nicht durchgeführt.

Tabelle 10: 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)	
Tocilizumab + MTX versus Placebo + MTX		
	mehrheitlich ohne Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren	Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren
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 (3 / 3); erklärender Faktor könnte der in 1 Studie höhere Anteil von Patienten mit Vorbehandlung mit TNF- α -Inhibitoren sein: -10,87 [-12,76; -8,98] ^d	-15,1 [-18,8; -11,4] (1 / 1)
Geschwollene Gelenke [Anzahl, absolute Änderung] ^c	-6,99 [-8,04; -5,93] (3 / 3)	-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 10: 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 [SF-36, EQ-5D]	- ^f	- ^f
Gesamtmortalität [Todesfälle]	RD: 0,00 [-0,00; 0,01] (3 / 3)	p = 1 ^h (1 / 1)
UAW		
Pat. mit mindestens 1 SUE	OR: 1,39 [0,95; 2,05] (3 / 3)	p = 0,110 ^h (1 / 1)
Studienabbruch wegen UE	OR: 2,62 [1,61; 4,27] (3 / 3)	p = 0,783 ^h (1 / 1)
Pat. mit mindestens 1 UE	OR: 1,68 [1,41; 2,00] (4 / 4)	p = 0,486 ^h (1 / 1)
Pat. mit mindestens 1 schwerwiegenden Infektion	OR: 2,59 [1,19; 5,65] (3 / 3)	p = 0,731 ^h (1 / 1)
Pat. mit mindestens 1 Infektion	OR: 1,33 [1,12; 1,58] (4 / 4)	p = 0,169 ^h (1 / 1)

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Tocilizumab (Fortsetzung)

<p>a: Mittelwertdifferenz, sofern nicht anders vermerkt</p> <p>b: DAS 28 unter Verwendung des Entzündungsparameters BSG.</p> <p>c: Negative Effektschätzer bedeuten hier bessere Werte unter Tocilizumab + MTX.</p> <p>d: Ergebnis aus Meta-Analyse ohne Studie mit höherem Anteil Patienten mit Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>g: Positive Effektschätzer bedeuten hier bessere Werte unter Tocilizumab + MTX.</p> <p>h: ausschließlich p-Wert in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt</p> <p>BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, DAS: Disease Activity Score, EQ-5D: EuroQuol-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, Vzpz: 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 der Remission zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Tocilizumab + MTX, das auf 2 Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial beruhte. Auch für die Endpunkte geschwollene Gelenke, Schmerz, globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten, Fatigue und den körperlichen Funktionsstatus zeigten sich statistisch signifikante Ergebnisse bzw. konnte ein irrelevanter Effekt ausgeschlossen werden jeweils zugunsten von Tocilizumab + MTX. Für den Endpunkt schmerzhaftes Gelenke zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität der Ergebnisse mit eindeutiger Ergebnisrichtung, ebenfalls zugunsten von Tocilizumab + MTX. 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 von unerwünschten Ereignissen, schwerwiegender Infektionen und der Gesamtrate von Infektionen zeigte sich jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Tocilizumab + MTX. Aufgrund des durchweg endpunktbezogen hohen Verzerrungspotenzials ergibt sich 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 wurde. 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 der 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 und den körperlichen Funktionsstatus 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 -Inhibitoren 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 endpunktbezogenen hohen Verzerrungspotenzial und es lag lediglich ein Hinweis auf Effektmodifikation vor. Aufgrund der Unsicherheit der Ergebnisse ergibt sich daraus kein Beleg für einen Schaden bei diesen Patienten.

In Tabelle 12 ist die Beleglage für Tocilizumab dargestellt.

Direktvergleich: Etanercept vs. Infliximab

Für den Direktvergleich von Etanercept + MTX versus Infliximab + MTX wurde für die vorliegende Fragestellung eine herstellerunabhängige Studie eingeschlossen.

Tabelle 11 enthält die Zusammenfassung der Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung des Direktvergleichs, Informationen zur Anzahl vorliegender Studien für die jeweiligen Endpunkte sowie zum endpunktbezogenen Verzerrungspotenzial.

Tabelle 11: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Etanercept vs. Infliximab

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)
Etanercept + MTX versus Infliximab + MTX	
Remission	nicht untersucht
Symptomatik der RA	
Schmerzhafte Gelenke [Anzahl, relative Änderung (%)] ^b	-36,97 [-65,80, -8,14] (1 / 1)
Geschwollene Gelenke [Anzahl, relative Änderung (%)] ^b	$p \geq 0,05^c$ (1 / 1)
Schmerz [VAS 100 mm, relative Änderung (%)] ^b	-21,96 [-37,54; -6,38] / -0,98 [-1,75; -0,22] ^d (1 / 1)
Globale Einschätzung der KA durch den Patienten [VAS 100 mm, relative Änderung (%)] ^b	-28,4 [-45,53; -11,27] / -1,15 [-1,94; -0,37] ^d (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: $\leq -0,5$: OR: 4,13 [0,88; 19,27] (1 / 1)
Soziales Funktionsniveau	nicht untersucht
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	nicht untersucht
Gesamtmortalität	nicht untersucht
UAW	nicht untersucht
a: Mittelwertdifferenz, sofern nicht anders vermerkt b Negative Effektschätzer bedeuten hier bessere Werte unter Etanercept + MTX c: ausschließlich p-Wert aus Einzelstudie vorliegend 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. 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 hohes Verzerrungspotenzial vor, was maßgeblich auf die fehlende Verblindung zurückzuführen war. Somit war das endpunktbezogene Verzerrungspotenzial durchweg hoch.

Für die Endpunkte schmerzhafte Gelenke, Schmerz und globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten zeigten sich statistische signifikante Ergebnisse bzw.

konnte ein irrelevanter Effekt ausgeschlossen werden, jeweils zugunsten von Etanercept + MTX. Da die Ergebnisse auf einer Einzelstudie mit endpunktbezogen hohem Verzerrungspotenzial beruhten, ergibt sich hieraus ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Etanercept gegenüber Infliximab.

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

Relevante Subgruppenanalysen lagen nicht vor.

In Tabelle 12 ist die Beleglage für den Direktvergleich dargestellt.

Tabelle 12: Beleglage aller Wirkstoffe

Prüfintervention	Remission	Symptomatik der rheumatoiden Arthritis								Strukturelle Gelenkveränderungen	Körperlicher Funktionsstatus	Soziales Funktionsniveau	Lebensqualität				Gesamt mortalität	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 UE	UE	Schwerwiegende Infektionen	Infektionen	
ABA	⇑⇑	⇑⇑	⇑⇑	⇑⇓	⇑⇑	-	⇑⇑	⇨	⇕	-	⇑⇑	-	⇑⇑ / ⇑⇓	-	-	⇕	⇑⇓	⇕	⇕	⇕	⇕	⇕
ADA	(⇕)	⇑⇑	⇑⇑	⇑⇑	⇑⇑	-	⇑⇑	⇑⇑	-	-	⇑⇑	-	⇑⇑ / ⇕	⇑⇑	-	⇕	⇕	⇕	⇕	⇕	⇕	⇓
ANA	-	⇑	⇑	⇕	⇕	-	⇕	-	-	-	⇑	-	⇕ / ⇕	-	-	⇕	⇕	⇕	⇕	⇑⇓	⇕	⇕
CER	⇑⇑	⇑⇑	⇑⇑	⇑⇑	⇑⇑	-	⇑⇑	⇕	-	-	⇑⇑	^b	⇕ / ⇕	-	⇕ ^c	⇕	⇓	⇓	⇓	⇓	⇓	⇓
ETA	⇑	⇑	⇑	⇕	⇕	⇕	⇑	-	-	-	⇑	^c	-	-	⇕ ^c	⇕	⇕	⇕	⇕	⇕	⇕	⇕
GOL ₁	⇑⇑	⇑⇑	⇑⇑	⇑	⇕	-	-	⇑	-	-	⇑⇑	⇨	⇑ / ⇕	-	-	⇕	⇕	⇕	⇕	⇕	⇕	⇕
GOL ₂	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	⇕	⇕	⇕	⇕	⇕	⇕	⇕

(Fortsetzung)

Tabelle 12: 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 UE	UE	Schwerwiegende Infektionen	Infektionen
INF 1	↕	↗	↗	↕	↕	-	↗	↕	-	↕	-	↕ / ↕	-	-	↕	↕	-	↕	↕	↕	↕
INF 2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	↕	↕	-	↕	-	-	↕
RIT 1	↗	↗	↗	↗	↗	-	-	↗	-	↗	-	↗ / ↕	-	-	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕
RIT 2	↕	↕	↕	↕	↕	-	-	↕	-	↕	-	↕ / ↕	-	-	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕
TOC 1	↗↗	↗↗	↗↗	↗↗	↗↗	-	- ^e	↗↗	- ^d	-	↗↗	- ^e	- ^e / - ^e	-	- ^e	↕	↕	↕↕	↕	↕	↕
TOC 2	↗	↗	↗	↗	↗	-	-	↗	-	↗	-	- ^e / - ^e	-	-	↕	↕	↕	↕	↕	↕	↕
DV	-	↗ ^f	(↕)	↗ ^f	↗ ^f	-	-	-	-	(↕)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Beleglage aller Wirkstoffe (Fortsetzung)

<p>a: gemessen mit dem HUI2 und HUI3</p> <p>b: nicht mit ausreichend validiertem Messinstrument erhoben</p> <p>c: Aufgrund fehlender Ergebnisse zum Single Utility Index sind die Ergebnisse zum EQ-5D nicht einschätzbar.</p> <p>d: Ergebnisse beruhten 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.</p> <p>e: keine Daten in die Nutzenbewertung aufgenommen, weil Anteil nicht berücksichtigter Patienten > 30 %.</p> <p>f: zugunsten von Etanercept</p> <p>↑↑: Beleg für einen (Zusatz-)Nutzen oder Beleg für einen geringeren Schaden der Prüfintervention</p> <p>↓↓: Beleg für einen geringeren Nutzen oder Beleg für einen (höheren) Schaden der Prüfintervention</p> <p>↑: Hinweis auf einen (Zusatz-)Nutzen oder Hinweis auf einen geringeren Schaden der Prüfintervention</p> <p>↓: Hinweis auf einen geringeren Nutzen oder Hinweis auf einen Schaden der Prüfintervention</p> <p>↗: Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden der Prüfintervention</p> <p>↘: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Anhaltspunkt für einen höheren Schaden der Prüfintervention</p> <p>⇔: kein Anhaltspunkt für, Hinweis auf, Beleg für einen (Zusatz-)Nutzen oder geringeren Schaden der Prüfintervention</p> <p>(⇔): kein Anhaltspunkt für, Hinweis auf, Beleg für einen (Zusatz-)Nutzen oder geringeren Schaden der Prüfintervention, aber Datenlage unzureichend</p> <p>↑↓: kein Anhaltspunkt für, Hinweis auf, Beleg für einen (Zusatz-)Nutzen oder geringeren Schaden der Prüfintervention, heterogenes Ergebnis</p> <p>-: keine Daten berichtet</p> <p>ABA: Abatacept, ADA: Adalimumab, ANA: Anakinra, CER: Certolizumab pegol, DV: Direktvergleich, ETA: Etanercept, EQ-5D: EuroQuol-5D, GOL: Golimumab, GOL 1: keine Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren ; GOL 2: Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren, HUI: Health Utility Index, INF: Infliximab, INF1: Placebovergleich, INF2: gegenüber Hydroxychloroquin + Sulfasalazin, KA: Krankheitsaktivität, RIT: Rituximab, RIT1: keine Vorbehandlung mit Rituximab, RIT2: 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</p>

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 (Etanercept vs. Infliximab) und eine Studie zum Vergleich von einem bDMARD und mit einer Kombination von 2 sDMARDs vor. Die Mehrzahl der eingeschlossenen Studien waren placebokontrolliert. Die Darstellung der Aussagen zur Beleglage für die patientenrelevanten Endpunkte folgt pro Prüfintervention nach Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt und kein Beleg. Die Aussagen zum Schaden folgen auf die Aussagen zum Nutzen.

In allen Studien wurden die bDMARDs in Kombination mit MTX angewendet. Für die auch zur Monotherapie zugelassenen bDMARDs Adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept und Tocilizumab wurden keine für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert, in denen diese Wirkstoffe in Monotherapie angewendet wurden.

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, 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 von unerwünschten Ereignissen, schwerwiegende Infektionen und die Gesamtrate von Infektionen.

Adalimumab

Für Adalimumab gibt es (im Vergleich zu Placebo)

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

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 Remission aufgrund fehlender Daten, hinsichtlich der Symptomatik der rheumatoiden Arthritis bezogen auf Schmerz, die globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten und 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 von unerwünschten Ereignissen, schwerwiegende Infektionen und die Gesamtrate von 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, die globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten und die Morgensteifigkeit sowie hinsichtlich des körperlichen Funktionsstatus,
- 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, hinsichtlich des

sozialen Funktionsniveaus (kein validiertes Instrument eingesetzt) sowie hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität,

- einen Hinweis auf einen Schaden im Hinblick auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse, die Gesamtrate von unerwünschten Ereignissen, schwerwiegende Infektionen und die Gesamtrate von Infektionen,
- einen Anhaltspunkt auf einen Schaden im Hinblick auf die Gesamtrate von unerwünschten Ereignissen und
- keinen Beleg für einen Schaden im Hinblick auf die Gesamtmortalität.

Etanercept

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

Für Etanercept gibt es (im Vergleich zu Infliximab)

- einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Etanercept gegenüber Infliximab hinsichtlich der Symptomatik der rheumatoiden Arthritis bezogen auf schmerzhafte Gelenke, Schmerz und die globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten,
- keinen Beleg für einen Zusatznutzen einer der beiden Prüfinerventionen hinsichtlich der Symptomatik der rheumatoiden Arthritis bezogen auf geschwollene Gelenke, hinsichtlich des körperlichen Funktionsstatus und
- keinen Beleg für einen Zusatznutzen einer der beiden Prüfinerventionen hinsichtlich der Remission, hinsichtlich der strukturellen Gelenkveränderungen (wie Deformitäten, Versteifungen, Kontrakturen), des sozialen Funktionsniveaus, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität jeweils aufgrund fehlender Daten sowie

- keinen Beleg für einen geringeren oder größeren Schaden durch eine der beiden Prüflinterventionen im Hinblick auf Gesamt mortalität und im Hinblick auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, die Gesamtrate von unerwünschten Ereignissen, schwerwiegende Infektionen und die Gesamtrate von Infektionen jeweils aufgrund fehlender Daten.

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 und geschwollene Gelenke sowie hinsichtlich des körperlichen Funktionsstatus,
- einen Hinweis auf einen Nutzen hinsichtlich der Symptomatik der rheumatoiden Arthritis bezogen auf Schmerz und Fatigue und hinsichtlich des Teilbereichs körperliche Gesundheit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität,
- einen Anhaltspunkt auf einen Nutzen hinsichtlich des sozialen Funktionsniveaus sowie
- 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 Gesamt mortalität, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, die Gesamtrate von unerwünschten Ereignissen, schwerwiegende Infektionen und die Gesamtrate von Infektionen.

Für Golimumab (im Vergleich zu Placebo) gibt es für eine mit TNF- α -Inhibitoren vorbehandelte Population keinen Beleg für einen Nutzen oder Schaden im Hinblick auf die in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachteten patientenrelevanten Endpunkte. Es lagen ausschließlich Ergebnisse zur Gesamt mortalität und zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen vor.

Infliximab

Für Infliximab gibt es (im Vergleich zu Placebo)

- einen Anhaltspunkt für einen Nutzen hinsichtlich der Symptomatik der rheumatoiden Arthritis bezogen auf schmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke und die Morgensteifigkeit,
- keinen Beleg für einen Nutzen hinsichtlich der Remission, hinsichtlich der Symptomatik der rheumatoiden Arthritis bezogen auf Schmerz, die globale Einschätzung der

Krankheitsaktivität durch den Patienten und Fatigue, hinsichtlich der strukturellen Gelenkveränderungen (wie Deformitäten, Versteifungen, Kontrakturen) aufgrund fehlender Daten, hinsichtlich des körperlichen Funktionsstatus, hinsichtlich des sozialen Funktionsniveaus aufgrund fehlender Daten und hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität,

- einen Anhaltspunkt für einen Schaden hinsichtlich der Gesamtrate von Infektionen,
- keinen Beleg für einen Schaden im Hinblick auf die Gesamtmortalität, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (fehlende Daten), die Gesamtrate von unerwünschten Ereignissen sowie schwerwiegende Infektionen.

Für Infliximab gibt es (im Vergleich zu Hydroxychloroquin + Sulfasalazin)

- keinen Beleg für einen Zusatznutzen im Hinblick auf die in der vorliegenden Nutzenbewertung hierfür betrachteten patientenrelevanten Endpunkte jeweils aufgrund fehlender Daten,
- einen Anhaltspunkt für einen größeren Schaden gegenüber Hydroxychloroquin + Sulfasalazin hinsichtlich der Gesamtrate von Infektionen,
- keinen Beleg für einen größeren Schaden gegenüber Hydroxychloroquin + Sulfasalazin im Hinblick auf die Gesamtmortalität, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (fehlende Daten), die Gesamtrate von unerwünschten Ereignissen sowie schwerwiegende Infektionen (fehlende Daten).

Für Infliximab im Vergleich zu Etanercept siehe oben (Etanercept im Vergleich zu Infliximab).

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 von unerwünschten Ereignissen, schwerwiegende Infektionen und die Gesamtrate von 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),
- keinen Beleg für einen Schaden im Hinblick auf die Gesamtmortalität, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, die Gesamtrate von unerwünschten Ereignissen, schwerwiegende Infektionen und die Gesamtrate von 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 sowie hinsichtlich des körperlichen Funktionsstatus,
- keinen Beleg für einen Nutzen hinsichtlich der Symptomatik der rheumatoiden Arthritis bezogen auf Morgensteifigkeit und Schlafqualität, hinsichtlich der strukturellen Gelenkveränderungen (wie Deformitäten, Versteifungen, Kontrakturen) aufgrund fehlender Daten, hinsichtlich des sozialen Funktionsniveaus und hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität,
- einen Beleg für einen Schaden im Hinblick auf Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse,
- einen Hinweis auf einen Schaden im Hinblick auf die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, schwerwiegende Infektionen und die Gesamtrate der Infektionen sowie
- keinen Beleg für einen Schaden im Hinblick auf die Gesamtmortalität und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.

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

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