IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie bei der rheumatoiden Arthritis

Vorbericht (vorläufige Nutzenbewertung)

Auftrag A10-01
Version: 1.0
Stand: 19.06.2012

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie bei der rheumatoiden Arthritis

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

20.05.2010

Interne Auftragsnummer:

A10-01

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0
Fax: +49 221 35685-1
Berichte@iqwig.de
www.iqwig.de

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Nutzenbewertung. Zu diesem Vorbericht können Stellungnahmen abgegeben werden, die zu einer Ergänzung und / oder Überarbeitung des Berichts führen können. Die Frist für den Eingang der Stellungnahmen befindet sich auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de), ebenso wie die dafür notwendigen Formblätter und ein Leitfaden.

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ..... **xiii**
Abbildungsverzeichnis ..... **xxxi**
Abkürzungsverzeichnis ..... **xliv**
Kurzfassung ..... **xlvi**
1 Hintergrund **1**
2 Ziele der Untersuchung **5**
3 Projektbearbeitung **6**
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts **6**
3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf **6**
4 Methoden **8**
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung **8**
4.1.1 Population 8
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention 8
4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte 8
4.1.4 Studientypen 9
4.1.5 Studiendauer 9
4.1.6 Tabellarische Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss 9
4.1.7 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf 10
4.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen 10
4.2 Informationsbeschaffung **11**
4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche 11
4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien 11
4.2.2.1 Suche in relevanten systematischen Übersichten 11
4.2.2.2 Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern 11
4.2.2.3 Suche in öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen 12
4.2.2.4 Anfrage an die Hersteller 12
4.2.3 Selektion relevanter Studien 13
4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien 14
4.2.5 Nutzung von Informationen aus der Anhörung 14
4.3 Informationsbewertung **14**
4.4 Informationssynthese und -analyse **17**

4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 17
4.4.2 Meta-Analyse ... 19
4.4.3 Sensitivitätsanalyse ... 20
4.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 23
4.5 Änderungen der Methodik ... 24
5 Ergebnisse ... 25
5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung ... 25
5.1.1 Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche ... 25
5.1.2 Weitere publizierte und nicht publizierte Studien ... 27
5.1.2.1 Systematische Übersichten ... 27
5.1.2.2 Studienregister ... 27
5.1.2.3 Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen ... 32
5.1.2.4 Herstellerunterlagen ... 36
5.1.3 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien ... 39
5.1.4 Informationen aus der Anhörung ... 39
5.1.5 Resultierender Studienpool ... 39
5.2 Abatacept ... 44
5.2.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien ... 44
5.2.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 44
5.2.1.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ... 58
5.2.2 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten ... 59
5.2.2.1 Remission ... 59
5.2.2.2 Symptomatik der rheumatoiden Arthritis ... 62
5.2.2.2.1 Schmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke ... 62
5.2.2.2.2 Schmerz ... 68
5.2.2.2.3 Globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten ... 72
5.2.2.2.4 Einschätzung der allgemeinen Gesundheit durch den Patienten ... 77
5.2.2.2.5 Morgensteifigkeit ... 78
5.2.2.2.6 Fatigue ... 82
5.2.2.2.7 Schlafqualität ... 84
5.2.2.2.8 Zusammenfassung der Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis ... 86
5.2.2.3 Strukturelle Gelenkveränderungen ... 86
5.2.2.4 Körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens ... 86
5.2.2.5 Soziales Funktionsniveau (Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben) ... 95
5.2.2.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 95
5.2.2.7 Gesamtmortalität ... 104

5.2.2.8 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen ... 107
5.2.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 112
5.2.4 Zusammenfassung der Beleglage: Abatacept ... 113
5.3 Adalimumab ... 115
5.3.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien ... 115
5.3.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 115
5.3.1.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ... 124
5.3.2 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten ... 125
5.3.2.1 Remission ... 125
5.3.2.2 Symptomatik der rheumatoiden Arthritis ... 127
5.3.2.2.1 Schmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke ... 127
5.3.2.2.2 Schmerz ... 132
5.3.2.2.3 Globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten ... 136
5.3.2.2.4 Einschätzung der allgemeinen Gesundheit durch den Patienten ... 140
5.3.2.2.5 Morgensteifigkeit ... 140
5.3.2.2.6 Fatigue ... 145
5.3.2.2.7 Schlafqualität ... 148
5.3.2.2.8 Zusammenfassung der Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis ... 148
5.3.2.3 Strukturelle Gelenkveränderungen ... 148
5.3.2.4 Körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens ... 148
5.3.2.5 Soziales Funktionsniveau (Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben) ... 155
5.3.2.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 155
5.3.2.7 Gesamtmortalität ... 167
5.3.2.8 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen ... 170
5.3.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 177
5.3.4 Zusammenfassung der Beleglage: Adalimumab ... 177
5.4 Anakinra ... 179
5.4.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien ... 179
5.4.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 179
5.4.1.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ... 185
5.4.2 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten ... 186
5.4.2.1 Remission ... 186
5.4.2.2 Symptomatik der rheumatoiden Arthritis ... 186
5.4.2.2.1 Schmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke ... 186
5.4.2.2.2 Schmerz ... 189
5.4.2.2.3 Globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten ... 190

5.4.2.2.4 Einschätzung der allgemeinen Gesundheit durch den Patienten 192
5.4.2.2.5 Morgensteifigkeit 192
5.4.2.2.6 Fatigue 194
5.4.2.2.7 Schlafqualität 194
5.4.2.2.8 Zusammenfassung der Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis 194
5.4.2.3 Strukturelle Gelenkveränderungen 194
5.4.2.4 Körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens 194
5.4.2.5 Soziales Funktionsniveau (Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben) ... 196
5.4.2.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität 196
5.4.2.7 Gesamtmortalität 198
5.4.2.8 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen 200
5.4.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 203
5.4.4 Zusammenfassung der Beleglage: Anakinra 203
5.5 Certolizumab pegol 205
5.5.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien 205
5.5.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen 205
5.5.1.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene 212
5.5.2 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten 213
5.5.2.1 Remission 213
5.5.2.2 Symptomatik der rheumatoiden Arthritis 215
5.5.2.2.1 Schmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke 215
5.5.2.2.2 Schmerz 220
5.5.2.2.3 Globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten 224
5.5.2.2.4 Einschätzung der allgemeinen Gesundheit durch den Patienten 228
5.5.2.2.5 Morgensteifigkeit 228
5.5.2.2.6 Fatigue 232
5.5.2.2.7 Schlafqualität 235
5.5.2.2.8 Zusammenfassung der Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis 235
5.5.2.3 Strukturelle Gelenkveränderungen 235
5.5.2.4 Körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens 236
5.5.2.5 Soziales Funktionsniveau (Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben) ... 240
5.5.2.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität 240
5.5.2.7 Gesamtmortalität 247
5.5.2.8 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen 248

5.5.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 256
5.5.4 Zusammenfassung der Beleglage: Certolizumab pegol ... 256
5.6 Etanercept ... 258
5.6.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien ... 258
5.6.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 258
5.6.1.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ... 265
5.6.2 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten ... 266
5.6.2.1 Remission ... 266
5.6.2.2 Symptomatik der rheumatoiden Arthritis ... 268
5.6.2.2.1 Schmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke ... 268
5.6.2.2.2 Schmerz ... 271
5.6.2.2.3 Globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten ... 273
5.6.2.2.4 Einschätzung der allgemeinen Gesundheit durch den Patienten ... 275
5.6.2.2.5 Morgensteifigkeit ... 277
5.6.2.2.6 Fatigue ... 279
5.6.2.2.7 Schlafqualität ... 279
5.6.2.2.8 Zusammenfassung der Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis ... 279
5.6.2.3 Strukturelle Gelenkveränderungen ... 279
5.6.2.4 Körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens ... 279
5.6.2.5 Soziales Funktionsniveau (Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben) ... 284
5.6.2.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 285
5.6.2.7 Gesamtmortalität ... 287
5.6.2.8 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen ... 288
5.6.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 291
5.6.4 Zusammenfassung der Beleglage: Etanercept ... 291
5.7 Golimumab ... 293
5.7.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien ... 293
5.7.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 293
5.7.1.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ... 303
5.7.2 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten ... 304
5.7.2.1 Remission ... 304
5.7.2.2 Symptomatik der rheumatoiden Arthritis ... 306
5.7.2.2.1 Schmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke ... 306
5.7.2.2.2 Schmerz ... 311
5.7.2.2.3 Globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten ... 316
5.7.2.2.4 Einschätzung der allgemeinen Gesundheit durch den Patienten ... 319

5.7.2.2.5 Morgensteifigkeit ... 319
5.7.2.2.6 Fatigue ... 319
5.7.2.2.7 Schlafqualität ... 321
5.7.2.2.8 Zusammenfassung der Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis ... 321
5.7.2.3 Strukturelle Gelenkveränderungen ... 322
5.7.2.4 Körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens ... 322
5.7.2.5 Soziales Funktionsniveau (Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben) ... 327
5.7.2.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 332
5.7.2.7 Gesamtmortalität ... 335
5.7.2.8 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen ... 337
5.7.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 342
5.7.4 Zusammenfassung der Beleglage: Golimumab ... 343
5.8 Infliximab ... 345
5.8.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien ... 345
5.8.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 345
5.8.1.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ... 353
5.8.2 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten ... 354
5.8.2.1 Remission ... 354
5.8.2.2 Symptomatik der rheumatoiden Arthritis ... 356
5.8.2.2.1 Schmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke ... 356
5.8.2.2.2 Schmerz ... 358
5.8.2.2.3 Globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten ... 360
5.8.2.2.4 Einschätzung der allgemeinen Gesundheit durch den Patienten ... 362
5.8.2.2.5 Morgensteifigkeit ... 362
5.8.2.2.6 Fatigue ... 364
5.8.2.2.7 Schlafqualität ... 366
5.8.2.2.8 Zusammenfassung der Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis ... 366
5.8.2.3 Strukturelle Gelenkveränderungen ... 366
5.8.2.4 Körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens ... 366
5.8.2.5 Soziales Funktionsniveau (Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben) ... 368
5.8.2.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 368
5.8.2.7 Gesamtmortalität ... 370
5.8.2.8 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen ... 372
5.8.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 376

5.8.4 Zusammenfassung der Beleglage: Infliximab ... 376
5.9 Rituximab ... 378
5.9.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien ... 378
5.9.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 378
5.9.1.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ... 386
5.9.2 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten ... 386
5.9.2.1 Remission ... 386
5.9.2.2 Symptomatik der rheumatoiden Arthritis ... 389
5.9.2.2.1 Schmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke ... 389
5.9.2.2.2 Schmerz ... 393
5.9.2.2.3 Globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten ... 395
5.9.2.2.4 Einschätzung der allgemeinen Gesundheit durch den Patienten ... 398
5.9.2.2.5 Morgensteifigkeit ... 398
5.9.2.2.6 Fatigue ... 398
5.9.2.2.7 Schlafqualität ... 401
5.9.2.2.8 Zusammenfassung der Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis ... 401
5.9.2.3 Strukturelle Gelenkveränderungen ... 401
5.9.2.4 Körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens ... 402
5.9.2.5 Soziales Funktionsniveau (Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben) ... 406
5.9.2.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 406
5.9.2.7 Gesamtmortalität ... 409
5.9.2.8 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen ... 411
5.9.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 415
5.9.4 Zusammenfassung der Beleglage: Rituximab ... 415
5.10 Tocilizumab ... 417
5.10.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien ... 417
5.10.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 417
5.10.1.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ... 432
5.10.2 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten ... 433
5.10.2.1 Remission ... 433
5.10.2.2 Symptomatik der rheumatoiden Arthritis ... 436
5.10.2.2.1 Schmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke ... 436
5.10.2.2.2 Schmerz ... 443
5.10.2.2.3 Globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten ... 448
5.10.2.2.4 Einschätzung der allgemeinen Gesundheit durch den Patienten ... 453
5.10.2.2.5 Morgensteifigkeit ... 453

5.10.2.2.6 Fatigue ... 454
5.10.2.2.7 Schlafqualität ... 459
5.10.2.2.8 Zusammenfassung der Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis ... 460
5.10.2.3 Strukturelle Gelenkveränderungen ... 461
5.10.2.4 Körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens ... 461
5.10.2.5 Soziales Funktionsniveau (Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben) ... 469
5.10.2.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 470
5.10.2.7 Gesamtmortalität ... 472
5.10.2.8 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen ... 475
5.10.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 485
5.10.4 Zusammenfassung der Beleglage: Tocilizumab ... 488
5.11 Direktvergleich: Etanercept versus Infliximab ... 490
5.11.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien ... 490
5.11.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 490
5.11.1.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ... 493
5.11.2 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten ... 494
5.11.2.1 Remission ... 494
5.11.2.2 Symptomatik der rheumatoiden Arthritis ... 494
5.11.2.2.1 Schmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke ... 494
5.11.2.2.2 Schmerz ... 496
5.11.2.2.3 Globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten ... 498
5.11.2.2.4 Einschätzung der allgemeinen Gesundheit durch den Patienten ... 500
5.11.2.2.5 Morgensteifigkeit ... 500
5.11.2.2.6 Fatigue ... 500
5.11.2.2.7 Schlafqualität ... 500
5.11.2.2.8 Zusammenfassung der Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis ... 500
5.11.2.3 Strukturelle Gelenkveränderungen ... 501
5.11.2.4 Körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens ... 501
5.11.2.5 Soziales Funktionsniveau (Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben) ... 502
5.11.2.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 502
5.11.2.7 Gesamtmortalität ... 502
5.11.2.8 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen ... 502
5.11.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 503
5.11.4 Zusammenfassung der Beleglage: Direktvergleich von Etanercept versus Infliximab ... 503

5.12 Zusammenfassung der Beleglage (alle Wirkstoffe) ... 504
6 Diskussion ... 539
6.1 Informationsbasis und Datenqualität ... 539
6.1.1 Aktiv vergleichende Studien ... 539
6.1.2 Ausschluss von Studien aufgrund des Zulassungsstatus ... 541
6.1.3 Langzeitstudien ... 541
6.1.4 Unpublizierte Daten ... 541
6.1.5 Besondere Aspekte des Verzerrungspotenzials: mögliche Therapieanpassungen oder Studienabbruch wegen mangelnder Wirksamkeit ... 542
6.1.6 Endpunkte ... 545
6.1.7 Potenzielle Effektmodifikatoren ... 547
6.1.8 Vergleich der Ergebnisse mit anderen systematischen Übersichten ... 547
7 Fazit ... 550
8 Liste der eingeschlossenen Studien ... 557
9 Literatur ... 570
Anhang A – Suchstrategien ... 601
Anhang B – Liste der ausgeschlossenen Dokumente zum Thema mit Ausschlussgründen ... 610
Anhang C – Liste der gesichteten systematischen Übersichten ... 800
Anhang D – bislang unveröffentlichte Informationen pharmazeutischer Unternehmen ... 811
Anhang E – Ergebnisparameter und Messinstrumente ... 817
Anhang F – Liste der allein wegen des Zulassungsstatus ausgeschlossenen Studien ... 822
Anhang G – Sensitivitätsanalysen ... 828
Anhang H – weitere Ergebnispräsentation ... 843
Anhang I – Ergebnisse zur radiografischen Nullprogression ... 861
Anhang J – Autorenanfragen ... 864

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Paarweise Vergleiche der Interventionen mit Studien- und Patientenzahl xlviii
Tabelle 2: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Abatacept xlix
Tabelle 3: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Adalimumab lii
Tabelle 4: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Anakinra lv
Tabelle 5: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Certolizumab pegol lvii
Tabelle 6: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Etanercept lx
Tabelle 7: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Golimumab lxiii
Tabelle 8: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Infliximab lxvi
Tabelle 9: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Rituximab lxix
Tabelle 10: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Tocilizumab lxxii
Tabelle 11: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Etanercept vs. Infliximab lxxvii
Tabelle 12: Beleglage aller Wirkstoffe lxxix
Tabelle 13: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss 10
Tabelle 14: Operationalisierung der Zielgrößen in den Einzelstudien 17
Tabelle 15: In Studienregistern identifizierte relevante Studien zu Abatacept 27
Tabelle 16: In Studienregistern identifizierte relevante Studien zu Adalimumab 28
Tabelle 17: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz zu Adalimumab 28
Tabelle 18: In Studienregistern identifizierte relevante Studien zu Certolizumab pegol 29
Tabelle 19: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz zu Certolizumab pegol 29
Tabelle 20: In Studienregistern identifizierte relevante Studien zu Etanercept 29
Tabelle 21: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz zu Etanercept 30
Tabelle 22: In Studienregistern identifizierte relevante Studien zu Golimumab 30
Tabelle 23: In Studienregistern identifizierte relevante Studien zu Infliximab 31
Tabelle 24: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz zu Infliximab 31
Tabelle 25: In Studienregistern identifizierte relevante Studien zu Rituximab 31
Tabelle 26: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz zu Rituximab 32
Tabelle 27: In Studienregistern identifizierte relevante Studien zu Tocilizumab 32
Tabelle 28: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen des Unternehmens Abott GmbH & Co. KG 36

Tabelle 29: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen des Unternehmens Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KG ... 37
Tabelle 30: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen des Unternehmens MSD SHARP & DOHME GmbH ... 37
Tabelle 31: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen des Unternehmens Pfizer Pharma GmbH ... 37
Tabelle 32: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen des Unternehmens Roche Pharma AG ... 38
Tabelle 33: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen des Unternehmens Swedish Orphan Biovitrum GmbH ... 39
Tabelle 34: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen des Unternehmens UCB GmbH ... 39
Tabelle 35: Studienpool der Nutzenbewertung (Abatacept) ... 40
Tabelle 36: Studienpool der Nutzenbewertung (Adalimumab) ... 41
Tabelle 37: Studienpool der Nutzenbewertung (Anakinra) ... 41
Tabelle 38: Studienpool der Nutzenbewertung (Certolizumab pegol) ... 41
Tabelle 39: Studienpool der Nutzenbewertung (Etanercept) ... 41
Tabelle 40: Studienpool der Nutzenbewertung (Golimumab) ... 42
Tabelle 41: Studienpool der Nutzenbewertung (Infliximab) ... 42
Tabelle 42: Studienpool der Nutzenbewertung (Rituximab) ... 42
Tabelle 43: Studienpool der Nutzenbewertung (Tocilizumab) ... 43
Tabelle 44: Studienpool der Nutzenbewertung (Direktvergleich: Etanercept versus Infliximab) ... 43
Tabelle 45: Eingeschlossene Studien – Übersicht (Abatacept) ... 47
Tabelle 46: Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen Studien (Abatacept) ... 50
Tabelle 47: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien (Abatacept) ... 53
Tabelle 48: Beschreibung der relevanten Vorbehandlungen zum Studieneinschluss (Abatacept) ... 55
Tabelle 49: Charakterisierung der Studienpopulationen (Abatacept) ... 56
Tabelle 50: Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Abatacept) ... 57
Tabelle 51: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene (Abatacept) ... 59
Tabelle 52: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Remission (Abatacept) ... 60
Tabelle 53: Ergebnisse zur Remission – DAS 28 (CRP) < 2,6 (Abatacept) ... 61
Tabelle 54: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte / geschwollene Gelenke (Abatacept) ... 63

Tabelle 55: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte Gelenke (Abatacept) ... 63

Tabelle 56: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – geschwollene Gelenke (Abatacept) ... 66

Tabelle 57: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz (Abatacept) ... 69

Tabelle 58: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz – VAS 100 mm (Abatacept) ... 70

Tabelle 59: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (Abatacept) ... 73

Tabelle 60: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten – VAS 100 mm (Abatacept) ... 74

Tabelle 61: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Dauer der Morgensteifigkeit (Abatacept) ... 79

Tabelle 62: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Dauer der Morgensteifigkeit in Minuten (Abatacept) ... 80

Tabelle 63: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Fatigue (Abatacept) ... 82

Tabelle 64: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Fatigue – VAS 100 mm (Abatacept) ... 83

Tabelle 65: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schlafqualität (Abatacept) ... 85

Tabelle 66: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schlafqualität – SPI des MOS-Sleep (Abatacept) ... 85

Tabelle 67: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: körperlicher Funktionsstatus (Abatacept) ... 87

Tabelle 68: Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus – Änderungen (Abatacept) ... 88

Tabelle 69: Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus – Responderanalysen (Abatacept) ... 92

Tabelle 70: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: gesundheitsbezogene Lebensqualität SF-36 (Abatacept) ... 96

Tabelle 71: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SF-36 (Abatacept) ... 97

Tabelle 72: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Gesamtmortalität (Abatacept) ... 105

Tabelle 73: Ergebnisse zur Gesamtmortalität (Abatacept) ... 106

Tabelle 74: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Abatacept) ... 108

Tabelle 75: Ergebnisse zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Abatacept) ... 109

Tabelle 76: Ergebnisse zu speziellen unerwünschten Arzneimittelwirkungen – Infektionen (Abatacept) ... 111

Tabelle 77: Zusammenfassende Übersicht zu identifizierten Vergleichen, zur Anzahl eingeschlossener Studien und Patienten für Abatacept ... 113

Tabelle 78: Zusammenfassung der Beleglage für Abatacept ... 113

Tabelle 79: Eingeschlossene Studien – Übersicht (Adalimumab) ... 117

Tabelle 80: Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen Studien (Adalimumab) ... 119

Tabelle 81: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien (Adalimumab) ... 121

Tabelle 82: Beschreibung der relevanten Vorbehandlungen zum Studieneinschluss (Adalimumab) ... 122

Tabelle 83: Charakterisierung der Studienpopulationen (Adalimumab) ... 123

Tabelle 84: Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Adalimumab) ... 124

Tabelle 85: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene (Adalimumab) ... 125

Tabelle 86: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Remission (Adalimumab) ... 126

Tabelle 87: Ergebnisse zur Remission – ACR 100 (Adalimumab) ... 126

Tabelle 88: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte / geschwollene Gelenke (Adalimumab) ... 128

Tabelle 89: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte Gelenke (Adalimumab) ... 129

Tabelle 90: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – geschwollene Gelenke (Adalimumab) ... 131

Tabelle 91: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz (Adalimumab) ... 133

Tabelle 92: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz – VAS 100 mm (Adalimumab) ... 134

Tabelle 93: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (Adalimumab) ... 137

Tabelle 94: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten – VAS 100 mm (Adalimumab) . 138

Tabelle 95: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Morgensteifigkeit (Adalimumab) ... 141

Tabelle 96: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Dauer der Morgensteifigkeit in Minuten (Adalimumab) ... 142

Tabelle 97: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Patienten ohne Morgensteifigkeit (Adalimumab) ... 143

Tabelle 98: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Fatigue (Adalimumab) ... 145

Tabelle 99: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Fatigue – FACIT-F (Adalimumab) ... 146

Tabelle 100: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: körperlicher Funktionsstatus (Adalimumab) ... 149

Tabelle 101: Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus – Änderungen (Adalimumab) .. 150

Tabelle 102: Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus – Responderanalysen (Adalimumab) ... 154

Tabelle 103: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 (Adalimumab) ... 156

Tabelle 104: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: gesundheitsbezogene Lebensqualität – HUI (Adalimumab) ... 156

Tabelle 105: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SF-36 (Adalimumab) ... 157

Tabelle 106: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – HUI (Adalimumab) .. 162

Tabelle 107: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Gesamtmortalität (Adalimumab) ... 168

Tabelle 108: Ergebnisse zur Gesamtmortalität (Adalimumab) ... 169

Tabelle 109: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Adalimumab) ... 171

Tabelle 110: Ergebnisse zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Adalimumab) ... 172

Tabelle 111: Ergebnisse zu speziellen unerwünschten Arzneimittelwirkungen – Infektionen (Adalimumab) ... 174

Tabelle 112: Zusammenfassende Übersicht zu identifizierten Vergleichen, zur Anzahl eingeschlossener Studien und Patienten für Adalimumab ... 178

Tabelle 113: Zusammenfassung der Beleglage für Adalimumab ... 178

Tabelle 114: Eingeschlossene Studien – Übersicht (Anakinra) ... 181

Tabelle 115: Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen Studien (Anakinra) ... 182

Tabelle 116: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien (Anakinra) ... 183

Tabelle 117: Beschreibung der relevanten Vorbehandlungen zum Studieneinschluss (Anakinra) ... 183

Tabelle 118: Charakterisierung der Studienpopulationen (Anakinra) ... 184

Tabelle 119: Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Anakinra) ... 185

Tabelle 120: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene (Anakinra) ... 186

Tabelle 121: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte / geschwollene Gelenke (Anakinra) ... 187

Tabelle 122: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte Gelenke (Anakinra) ... 187

Tabelle 123: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – geschwollene Gelenke (Anakinra) ... 188

Tabelle 124: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz (Anakinra) ... 189

Tabelle 125: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz – VAS 100 mm (Anakinra) ... 190

Tabelle 126: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (Anakinra) ... 191

Tabelle 127: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten – VAS 100 mm (Anakinra) ... 191

Tabelle 128: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Dauer der Morgensteifigkeit (Anakinra) ... 193

Tabelle 129: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Dauer der Morgensteifigkeit in Minuten (Anakinra) ... 193

Tabelle 130: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: körperlicher Funktionsstatus (Anakinra) ... 195

Tabelle 131: Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus – Responderanalysen (Anakinra) ... 195

Tabelle 132: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: gesundheitsbezogene Lebensqualität (Anakinra) ... 197

Tabelle 133: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SF-36 (Anakinra) ... 197

Tabelle 134: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Gesamtmortalität (Anakinra) ... 199

Tabelle 135: Ergebnisse zur Gesamtmortalität (Anakinra) ... 199

Tabelle 136: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Anakinra) ... 200

Tabelle 137: Ergebnisse zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Anakinra) ... 201

Tabelle 138: Ergebnisse zu speziellen unerwünschten Arzneimittelwirkungen – Infektionen (Anakinra) ... 202

Tabelle 139: Zusammenfassende Übersicht zu identifizierten Vergleichen, zur Anzahl eingeschlossener Studien und Patienten für Anakinra ... 203

Tabelle 140: Zusammenfassung der Beleglage für Anakinra ... 204

Tabelle 141: Eingeschlossene Studien – Übersicht (Certolizumab pegol) ... 207

Tabelle 142: Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen Studien (Certolizumab pegol) ... 208

Tabelle 143: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien (Certolizumab pegol) ... 209

Tabelle 144: Beschreibung der relevanten Vorbehandlungen zum Studieneinschluss (Certolizumab pegol) ... 210
Tabelle 145: Charakterisierung der Studienpopulationen (Certolizumab pegol) ... 211
Tabelle 146: Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Certolizumab pegol) ... 212
Tabelle 147: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene (Certolizumab pegol) ... 213
Tabelle 148: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Remission (Certolizumab pegol) ... 214
Tabelle 149: Ergebnisse zur Remission – DAS 28 (BSG) < 2,6 (Certolizumab pegol) ... 214
Tabelle 150: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte / geschwollene Gelenke (Certolizumab pegol) ... 216
Tabelle 151: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte Gelenke (Certolizumab pegol) ... 216
Tabelle 152: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – geschwollene Gelenke (Certolizumab pegol) ... 219
Tabelle 153: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz (Certolizumab pegol) ... 221
Tabelle 154: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz – VAS 100 mm (Certolizumab pegol) ... 221
Tabelle 155: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (Certolizumab pegol) ... 225
Tabelle 156: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten – VAS 100 mm (Certolizumab pegol) ... 225
Tabelle 157: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Dauer der Morgensteifigkeit (Certolizumab pegol) ... 229
Tabelle 158: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Dauer der Morgensteifigkeit in Stunden (Certolizumab pegol) ... 229
Tabelle 159: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Fatigue (Certolizumab pegol) ... 233
Tabelle 160: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Fatigue – FAS (Certolizumab pegol) ... 234
Tabelle 161: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: körperlicher Funktionsstatus – Änderungen (Certolizumab pegol) ... 236
Tabelle 162: Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus – Änderungen (Certolizumab pegol) ... 237
Tabelle 163: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 (Certolizumab pegol) ... 241

Tabelle 164: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: gesundheitsbezogene Lebensqualität – EQ-5D (Certolizumab pegol) 241

Tabelle 165: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SF-36 (Certolizumab pegol)..... 242

Tabelle 166: Ergebnisse zum EQ-5D-VAS 20 cm (Spanne von 0 bis 100) (Certolizumab pegol)..... 246

Tabelle 167: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Gesamtmortalität (Certolizumab pegol)..... 247

Tabelle 168: Ergebnisse zur Gesamtmortalität (Certolizumab pegol) 248

Tabelle 169: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Certolizumab pegol) 249

Tabelle 170: Ergebnisse zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Certolizumab pegol).. 250

Tabelle 171: Ergebnisse zu speziellen unerwünschten Arzneimittelwirkungen – Infektionen (Certolizumab pegol) 254

Tabelle 172: Zusammenfassende Übersicht zu identifizierten Vergleichen, zur Anzahl eingeschlossener Studien und Patienten für Certolizumab pegol 256

Tabelle 173: Zusammenfassung der Beleglage für Certolizumab pegol 257

Tabelle 174: Eingeschlossene Studien – Übersicht (Etanercept)..... 260

Tabelle 175: Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen Studien (Etanercept) 261

Tabelle 176: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien (Etanercept) 262

Tabelle 177: Beschreibung der relevanten Vorbehandlungen zum Studieneinschluss (Etanercept) 263

Tabelle 178: Charakterisierung der Studienpopulationen (Etanercept) 264

Tabelle 179: Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Etanercept) 265

Tabelle 180: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene (Etanercept) 266

Tabelle 181: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Remission (Etanercept) 267

Tabelle 182: Ergebnisse zur Remission – DAS 28 (BSG) < 2,6 (Etanercept)..... 267

Tabelle 183: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte / geschwollene Gelenke (Etanercept) 268

Tabelle 184: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte Gelenke (Etanercept)..... 269

Tabelle 185: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – geschwollene Gelenke (Etanercept)..... 270

Tabelle 186: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz (Etanercept)..... 271

Tabelle 187: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz – VAS 100 mm (Etanercept) ... 272

Tabelle 188: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (Etanercept) ... 273

Tabelle 189: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten – VAS 100 mm (Etanercept) ... 274

Tabelle 190: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Einschätzung des Patienten seiner allgemeinen Gesundheit (Etanercept) ... 275

Tabelle 191: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Einschätzung des Patienten seiner allgemeinen Gesundheit – VAS 100 mm (Etanercept) ... 276

Tabelle 192: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Dauer der Morgensteifigkeit (Etanercept) ... 277

Tabelle 193: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Dauer der Morgensteifigkeit in Minuten (Etanercept) ... 278

Tabelle 194: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: körperlicher Funktionsstatus – Änderungen (Etanercept) ... 280

Tabelle 195: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: körperlicher Funktionsstatus – Responderanalysen (Etanercept) ... 281

Tabelle 196: Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus – Änderungen (Etanercept) ... 281

Tabelle 197: Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus – Responderanalysen (Etanercept) ... 283

Tabelle 198: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: gesundheitsbezogene Lebensqualität (Etanercept) ... 285

Tabelle 199: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – EQ-5D-VAS 20 cm (Spanne 0 bis 100) (Etanercept) ... 286

Tabelle 200: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Gesamtmortalität (Etanercept) ... 287

Tabelle 201: Ergebnisse zur Gesamtmortalität (Etanercept) ... 288

Tabelle 202: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Etanercept) ... 289

Tabelle 203: Ergebnisse zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Etanercept) ... 290

Tabelle 204: Ergebnisse zu speziellen unerwünschten Arzneimittelwirkungen – Infektionen (Etanercept) ... 291

Tabelle 205: Zusammenfassende Übersicht zu identifizierten Vergleichen, zur Anzahl eingeschlossener Studien und Patienten für Etanercept ... 292

Tabelle 206: Zusammenfassung der Beleglage für Etanercept ... 292

Tabelle 207: Eingeschlossene Studien – Übersicht (Golimumab) ... 295

Tabelle 208: Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen Studien (Golimumab) ... 297
Tabelle 209: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien (Golimumab) ... 299
Tabelle 210: Beschreibung der relevanten Vorbehandlungen zum Studieneinschluss (Golimumab) ... 301
Tabelle 211: Charakterisierung der Studienpopulationen (Golimumab) ... 302
Tabelle 212: Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Golimumab) ... 303
Tabelle 213: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene (Golimumab) ... 304
Tabelle 214: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Remission (Golimumab) ... 305
Tabelle 215: Ergebnisse zur Remission – DAS 28 (BSG) < 2,6 (Golimumab) ... 305
Tabelle 216: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte / geschwollene Gelenke (Golimumab) ... 307
Tabelle 217: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte Gelenke (Golimumab) ... 308
Tabelle 218: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – geschwollene Gelenke (Golimumab) ... 310
Tabelle 219: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz (Golimumab) ... 312
Tabelle 220: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz – VAS 100 mm (Golimumab) ... 313
Tabelle 221: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (Golimumab) ... 317
Tabelle 222: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten – VAS 100 mm (Golimumab) ... 318
Tabelle 223: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Fatigue (Golimumab) ... 320
Tabelle 224: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Fatigue – FACIT-F (Golimumab) ... 320
Tabelle 225: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: körperlicher Funktionsstatus (Golimumab) ... 323
Tabelle 226: Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus – Änderungen (Golimumab) ... 324
Tabelle 227: Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus – Responderanalysen (Golimumab) ... 326
Tabelle 228: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: soziales Funktionsniveau (Golimumab) ... 328
Tabelle 229: Ergebnisse zum sozialen Funktionsniveau – Leistungsfähigkeit (VAS 10 cm) (Golimumab) ... 328

Tabelle 230: Ergebnisse zum sozialen Funktionsniveau – krankheitsbedingter Arbeitsausfall (Golimumab) ... 330
Tabelle 231: Ergebnisse zum sozialen Funktionsniveau – Änderung der Arbeitsfähigkeit (Golimumab) ... 331
Tabelle 232: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: gesundheitsbezogene Lebensqualität (Golimumab) ... 332
Tabelle 233: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SF-36 (Golimumab) ... 333
Tabelle 234: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Gesamtmortalität (Golimumab) ... 335
Tabelle 235: Ergebnisse zur Gesamtmortalität (Golimumab) ... 336
Tabelle 236: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Golimumab) ... 338
Tabelle 237: Ergebnisse zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Golimumab) ... 339
Tabelle 238: Ergebnisse zu speziellen unerwünschten Arzneimittelwirkungen – Infektionen (Golimumab) ... 341
Tabelle 239: Zusammenfassende Übersicht zu identifizierten Vergleichen, zur Anzahl eingeschlossener Studien und Patienten für Golimumab ... 343
Tabelle 240: Zusammenfassung der Beleglage für Golimumab ... 344
Tabelle 241: Eingeschlossene Studien – Übersicht (Infliximab) ... 347
Tabelle 242: Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen Studien (Infliximab) ... 349
Tabelle 243: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien (Infliximab) ... 350
Tabelle 244: Beschreibung der relevanten Vorbehandlungen zum Studieneinschluss (Infliximab) ... 351
Tabelle 245: Charakterisierung der Studienpopulationen (Infliximab) ... 352
Tabelle 246: Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Infliximab) ... 353
Tabelle 247: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene (Infliximab) ... 354
Tabelle 248: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Remission (Infliximab) ... 355
Tabelle 249: Ergebnisse zur Remission – Pinals-Kriterien (Infliximab) ... 355
Tabelle 250: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte / geschwollene Gelenke (Infliximab) ... 356
Tabelle 251: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte Gelenke (Infliximab) ... 357
Tabelle 252: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – geschwollene Gelenke (Infliximab) ... 358
Tabelle 253: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz (Infliximab) ... 359

Tabelle 254: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz – VAS 100 mm (Infliximab) ... 360

Tabelle 255: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (Infliximab) ... 361

Tabelle 256: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten – VAS 100 mm (Infliximab) ... 361

Tabelle 257: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Dauer der Morgensteifigkeit (Infliximab) ... 363

Tabelle 258: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Dauer der Morgensteifigkeit in Minuten (Infliximab) ... 363

Tabelle 259: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Fatigue (Infliximab) ... 365

Tabelle 260: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Fatigue – VAS 100 mm (Infliximab) ... 365

Tabelle 261: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: körperlicher Funktionsstatus (Infliximab) ... 367

Tabelle 262: Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus – Änderungen (Infliximab) ... 367

Tabelle 263: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: gesundheitsbezogene Lebensqualität (Infliximab) ... 369

Tabelle 264: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SF-36 (Infliximab) ... 369

Tabelle 265: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Gesamtmortalität (Infliximab) ... 371

Tabelle 266: Ergebnisse zur Gesamtmortalität (Infliximab) ... 371

Tabelle 267: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Infliximab) ... 373

Tabelle 268: Ergebnisse zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Infliximab) ... 374

Tabelle 269: Ergebnisse zur speziellen unerwünschten Arzneimittelwirkungen – Infektionen (Infliximab) ... 375

Tabelle 270: Zusammenfassende Übersicht zu identifizierten Vergleichen, zur Anzahl eingeschlossener Studien und Patienten für Infliximab ... 376

Tabelle 271: Zusammenfassung der Beleglage für Infliximab ... 377

Tabelle 272: Eingeschlossene Studien – Übersicht (Rituximab) ... 380

Tabelle 273: Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen Studien (Rituximab) ... 381

Tabelle 274: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien (Rituximab) ... 382

Tabelle 275: Beschreibung der relevanten Vorbehandlungen zum Studieneinschluss (Rituximab) ... 383

Tabelle 276: Charakterisierung der Studienpopulationen (Rituximab) ... 384

Tabelle 277: Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Rituximab) 385
Tabelle 278: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene (Rituximab) 386
Tabelle 279: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Remission (Rituximab) 387
Tabelle 280: Ergebnisse zur Remission – DAS 28 (BSG) < 2,6 (Rituximab) 388
Tabelle 281: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte / geschwollene Gelenke (Rituximab) 389
Tabelle 282: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte Gelenke (Rituximab) 390
Tabelle 283: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – geschwollene Gelenke (Rituximab) 391
Tabelle 284: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz (Rituximab) 393
Tabelle 285: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz – VAS 100 mm (Rituximab) 394
Tabelle 286: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (Rituximab) 396
Tabelle 287: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten – VAS 100 mm (Rituximab) 396
Tabelle 288: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Fatigue (Rituximab) 399
Tabelle 289: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Fatigue – FACIT-F (Rituximab) 399
Tabelle 290: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: körperlicher Funktionsstatus (Rituximab) 402
Tabelle 291: Ergebnisse zur körperlichen Funktionsstatus – Responderanalysen (Rituximab) 405
Tabelle 292: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: gesundheitsbezogene Lebensqualität (Rituximab) 406
Tabelle 293: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SF-36 (Rituximab) ... 407
Tabelle 294: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Gesamtmortalität (Rituximab) 409
Tabelle 295: Ergebnisse zur Gesamtmortalität (Rituximab) 410
Tabelle 296: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Rituximab) 411
Tabelle 297: Ergebnisse zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Rituximab) 412
Tabelle 298: Ergebnisse zu speziellen unerwünschten Arzneimittelwirkungen – Infektionen (Rituximab) 414

Tabelle 299: Zusammenfassende Übersicht zu identifizierten Vergleichen, zur Anzahl eingeschlossener Studien und Patienten für Rituximab 415

Tabelle 300: Zusammenfassung der Beleglage für Rituximab 416

Tabelle 301: Eingeschlossene Studien – Übersicht (Tocilizumab) 420

Tabelle 302: Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen Studien (Tocilizumab) 423

Tabelle 303: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien (Tocilizumab) 426

Tabelle 304: Beschreibung der relevanten Vorbehandlungen zum Studieneinschluss (Tocilizumab) 427

Tabelle 305: Charakterisierung der Studienpopulationen (Tocilizumab) 429

Tabelle 306: Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Tocilizumab) 431

Tabelle 307: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene (Tocilizumab) 432

Tabelle 308: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Remission (Tocilizumab) 434

Tabelle 309: Ergebnisse zur Remission – DAS 28 (BSG) < 2,6 (Tocilizumab) 435

Tabelle 310: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte / geschwollene Gelenke (Tocilizumab) 437

Tabelle 311: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte Gelenke (Tocilizumab) 438

Tabelle 312: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – geschwollene Gelenke (Tocilizumab) 441

Tabelle 313: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz (Tocilizumab) 444

Tabelle 314: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz – VAS 100 mm (Tocilizumab) 445

Tabelle 315: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (Tocilizumab) 449

Tabelle 316: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten – VAS 100 mm (Tocilizumab) .. 450

Tabelle 317: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Dauer der Morgensteifigkeit (Tocilizumab) 454

Tabelle 318: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Fatigue (Tocilizumab) 455

Tabelle 319: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Fatigue – FACIT-F (Tocilizumab) 456

Tabelle 320: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schlafqualität (Tocilizumab) 460

Tabelle 321: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: körperlicher Funktionsstatus (Tocilizumab) ... 462

Tabelle 322: Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus – Änderungen (Tocilizumab) .. 463

Tabelle 323: Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus – Responderanalysen (Tocilizumab) ... 467

Tabelle 324: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: soziales Funktionsniveau (Tocilizumab) ... 470

Tabelle 325: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 (Tocilizumab) ... 471

Tabelle 326: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: gesundheitsbezogene Lebensqualität – EQ-5D (Tocilizumab) ... 472

Tabelle 327: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Gesamtmortalität (Tocilizumab) ... 473

Tabelle 328: Ergebnisse zur Gesamtmortalität (Tocilizumab) ... 474

Tabelle 329: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Tocilizumab) ... 476

Tabelle 330: Ergebnisse zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Tocilizumab) ... 477

Tabelle 331: Ergebnisse zu speziellen unerwünschten Arzneimittelwirkungen – Infektionen (Tocilizumab) ... 481

Tabelle 332: Subgruppenanalyse: unerwünschte Ereignisse nach Anzahl in der Vergangenheit eingenommener TNF-α-Inhibitoren (Tocilizumab) ... 487

Tabelle 333: Zusammenfassende Übersicht zu identifizierten Vergleichen, zur Anzahl eingeschlossener Studien und Patienten für Tocilizumab ... 488

Tabelle 334: Zusammenfassung der Beleglage für Tocilizumab ... 489

Tabelle 335: Eingeschlossene Studien – Übersicht (Etanercept vs. Infliximab) ... 491

Tabelle 336: Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen Studien (Etanercept vs. Infliximab) ... 491

Tabelle 337: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien (Etanercept vs. Infliximab) ... 492

Tabelle 338: Beschreibung der relevanten Vorbehandlungen zum Studieneinschluss (Etanercept vs. Infliximab) ... 492

Tabelle 339: Charakterisierung der Studienpopulationen (Etanercept vs. Infliximab) ... 493

Tabelle 340: Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Etanercept vs. Infliximab) ... 493

Tabelle 341: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene (Etanercept vs. Infliximab) ... 494

Tabelle 342: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte / geschwollene Gelenke (Etanercept vs. Infliximab) ... 495

Tabelle 343: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte Gelenke (Etanercept vs. Infliximab) ... 495

Tabelle 344: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – geschwollene Gelenke (Etanercept vs. Infliximab) ... 496

Tabelle 345: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz (Etanercept vs. Infliximab) ... 497

Tabelle 346: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz – VAS 100 mm (Etanercept vs. Infliximab) ... 497

Tabelle 347: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (Etanercept vs. Infliximab) ... 499

Tabelle 348: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten – VAS 100 mm (Etanercept vs. Infliximab) ... 499

Tabelle 349: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: körperlicher Funktionsstatus (Etanercept vs. Infliximab) ... 501

Tabelle 350: Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus – Responderanalyse (Etanercept vs. Infliximab) ... 502

Tabelle 351: Zusammenfassende Übersicht zu identifizierten Vergleichen, zur Anzahl eingeschlossener Studien und Patienten für Etanercept versus Infliximab ... 503

Tabelle 352: Zusammenfassung der Beleglage für Etanercept versus Infliximab ... 504

Tabelle 353: Paarweise Vergleiche der Interventionen mit Studien- und Patientenzahl ... 505

Tabelle 354: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Abatacept ... 506

Tabelle 355: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Adalimumab ... 509

Tabelle 356: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Anakinra ... 512

Tabelle 357: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Certolizumab pegol ... 514

Tabelle 358: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Etanercept ... 517

Tabelle 359: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Golimumab ... 520

Tabelle 360: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Infliximab ... 523

Tabelle 361: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Rituximab ... 526

Tabelle 362: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Tocilizumab ... 529

Tabelle 363: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Etanercept vs. Infliximab ... 534

Tabelle 364: Beleglage aller Wirkstoffe ... 536

Tabelle 365: Ergebnisparameter und Messinstrumente, die in den ausgewerteten Studien verwendet und für den vorliegenden Bericht berücksichtigt wurden ... 817

Tabelle 366: Liste der allein wegen des Zulassungsstatus ausgeschlossenen Studien ... 822

Tabelle 367: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte Gelenke – Sensitivitätsanalyse mit ausgeschlossenem Studienzentrum der Studie DE009 (Adalimumab) ... 828

Tabelle 368: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – geschwollene Gelenke – Sensitivitätsanalyse mit ausgeschlossenem Studienzentrum der Studie DE009 (Adalimumab) 829

Tabelle 369: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz – VAS 100 mm – Sensitivitätsanalyse mit ausgeschlossenem Studienzentrum der Studie DE009 (Adalimumab) 830

Tabelle 370: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten – VAS 100 mm – Sensitivitätsanalyse mit ausgeschlossenem Studienzentrum der Studie DE009 (Adalimumab) 831

Tabelle 371: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Fatigue – FACIT-F – Sensitivitätsanalyse mit ausgeschlossenem Studienzentrum der Studie DE009 (Adalimumab) 833

Tabelle 372: Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus – Änderungen – Sensitivitätsanalyse mit ausgeschlossenem Studienzentrum der Studie DE009 (Adalimumab) 834

Tabelle 373: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SF-36 – Sensitivitätsanalyse mit ausgeschlossenem Studienzentrum der Studie DE009 (Adalimumab) 836

Tabelle 374: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – HUI – Sensitivitätsanalyse mit ausgeschlossenem Studienzentrum der Studie DE009 (Adalimumab) 839

Tabelle 375: Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus – Änderungen (Anakinra) 843

Tabelle 376: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte Gelenke – Sensitivitätsanalyse mit LOCF-Ergebnissen (Certolizumab pegol) 844

Tabelle 377: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – geschwollene Gelenke – Sensitivitätsanalyse mit LOCF-Ergebnissen (Certolizumab pegol) 845

Tabelle 378: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz – VAS 100 mm – Sensitivitätsanalyse mit LOCF-Ergebnissen (Certolizumab pegol) 846

Tabelle 379: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten – VAS 100 mm – Sensitivitätsanalyse mit LOCF-Ergebnissen (Certolizumab pegol) 848

Tabelle 380: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Dauer der Morgensteifigkeit in Stunden – Sensitivitätsanalyse mit LOCF-Ergebnissen (Certolizumab pegol) 850

Tabelle 381: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Fatigue – FAS – Sensitivitätsanalyse mit LOCF-Ergebnissen (Certolizumab pegol) 851

Tabelle 382: Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus – Änderungen – Sensitivitätsanalyse mit LOCF-Ergebnissen (Certolizumab pegol) 852

Tabelle 383: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: SF-36 (Certolizumab pegol) – Sensitivitätsanalyse mit LOCF-Ergebnissen (Certolizumab pegol) 854

Tabelle 384: EQ-5D-Dimensionen (Certolizumab pegol) 858
Tabelle 385: Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus – Änderungen (Rituximab)..... 859
Tabelle 386: Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus – Änderungen (Etanercept vs. Infliximab)..... 860
Tabelle 387: Ergebnisse zur radiografischen Nullprogression 861
Tabelle 388: Übersicht zu Autorenanfragen 864

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings 26

Abbildung 2: Übersicht zu relevanten Studien aus den verschiedenen Quellen der Informationsbeschaffung und daraus resultierender Studienpool (Studien können in mehreren Quellen identifiziert worden sein) 40

Abbildung 3: Meta-Analyse für den Endpunkt Remission (Abatacept) 62

Abbildung 4: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte Gelenke (Abatacept) 65

Abbildung 5: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte Gelenke (Abatacept) – Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses differenzieller Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit in den Studien IM101100 und IM101102 65

Abbildung 6: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – geschwollene Gelenke (Abatacept) 67

Abbildung 7: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – geschwollene Gelenke – ohne Studie IM101071 (Abatacept) 68

Abbildung 8: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – geschwollene Gelenke (Abatacept) – Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses differenzieller Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit in den Studien IM101100 und IM101102 68

Abbildung 9: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz – VAS 100 mm (Abatacept) 71

Abbildung 10: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz – VAS 100 mm (Abatacept) 72

Abbildung 11: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten – VAS 100 mm (Abatacept) 76

Abbildung 12: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten – VAS 100 mm (Abatacept) 76

Abbildung 13: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten – VAS 100 mm – ohne Studie IM101071 (Abatacept) 77

Abbildung 14: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten – VAS 100 mm – ohne Studie IM101071 (Abatacept) – Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses differenzieller Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit in der Studie IM101102 77

Abbildung 15: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Morgensteifigkeit (Abatacept) 81

Abbildung 16: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Morgensteifigkeit (Abatacept) – Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses differenzieller Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit in der Studie IM101102 81

Abbildung 17: Meta-Analyse für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus – HAQ Änderungen (Abatacept) 91

Abbildung 18: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus – HAQ Änderungen (Abatacept) 91

Abbildung 19: Meta-Analyse für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus – Responderanalyse zum Kriterium Änderung des HAQ ≤ −0,3 (Abatacept) 94

Abbildung 20: Meta-Analyse für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus – Responderanalyse zum Kriterium Änderung des HAQ ≤ −0,3. Sensitivitätsanalyse mit ersetzten Beobachtungen von Studienabbrechern (IM101071, IM101102) bzw. Studienabbrechern wegen fehlender Wirksamkeit (IM101100) 95

Abbildung 21: Meta-Analyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 – Summenscore körperliche Gesundheit (Abatacept) 102

Abbildung 22: Meta-Analyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 – Summenscore psychische Gesundheit (Abatacept) 102

Abbildung 23: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 – Summenscore körperliche Gesundheit (Abatacept) 103

Abbildung 24: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 – Summenscore körperliche Gesundheit (Abatacept) – Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses differenzieller Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit in den Studien IM101100 und IM101102 103

Abbildung 25: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 Summenscore psychische Gesundheit (Abatacept) 104

Abbildung 26: Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtmortalität (Abatacept) 107

Abbildung 27: Meta-Analyse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden unerwünschten Ereignis) (Abatacept) 110

Abbildung 28: Meta-Analyse für den Endpunkt Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Abatacept) 110

Abbildung 29: Meta-Analyse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (Patienten mit mindestens 1 unerwünschten Ereignis) (Abatacept) 110

Abbildung 30: Meta-Analyse für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen (Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Infektion) (Abatacept) 112

Abbildung 31: Meta-Analyse für den Endpunkt Infektionen (Patienten mit mindestens 1 Infektion) (Abatacept) 112

Abbildung 32: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte Gelenke (Adalimumab) 130

Abbildung 33: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte Gelenke (Adalimumab) – Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses differenzieller Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit bzw. bedeutsamer Unterschiede in Anteilen von Patienten mit Therapieanpassung in den Studien DE009, DE019 und M02-556 130

Abbildung 34: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – geschwollene Gelenke (Adalimumab) 132

Abbildung 35: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – geschwollene Gelenke (Adalimumab) – Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses differenzieller Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit bzw. bedeutsamer Unterschiede in Anteilen von Patienten mit Therapieanpassung in den Studien DE009, DE019 und M02-556 132

Abbildung 36: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz – VAS 100 mm (Adalimumab) 135

Abbildung 37: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz – VAS 100 mm (Adalimumab) 135

Abbildung 38: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz – VAS 100 mm (Adalimumab) – Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses differenzieller Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit bzw. bedeutsamer Unterschiede in Anteilen von Patienten mit Therapieanpassung in den Studien DE009, DE019 und M02-556 136

Abbildung 39: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten – VAS 100 mm (Adalimumab) 139

Abbildung 40: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten – VAS 100 mm (Adalimumab) 139

Abbildung 41: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten – VAS 100 mm (Adalimumab) – Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses differenzieller Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit bzw. bedeutsamer Unterschiede in Anteilen von Patienten mit Therapieanpassung in den Studien DE009, DE019 und M02-556 140

Abbildung 42: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Morgensteifigkeit – Anteil Patienten ohne Morgensteifigkeit (Adalimumab) 144

Abbildung 43: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Morgensteifigkeit – Anteil Patienten ohne Morgensteifigkeit (Adalimumab) – Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses des

Unterschiedes in Anteilen der Patienten mit Therapieanpassung in den Studien DE019 und M02-556 144

Abbildung 44: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Fatigue – FACIT-F (Adalimumab) 147

Abbildung 45: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Fatigue – FACIT-F (Adalimumab) 147

Abbildung 46: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Fatigue – FACIT-F (Adalimumab) – Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses differenzieller Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit bzw. bedeutsamer Unterschiede in Anteilen von Patienten mit Therapieanpassung in den Studien DE009 und DE019 148

Abbildung 47: Meta-Analyse für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus – HAQ Änderungen (Adalimumab) 152

Abbildung 48: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus – HAQ Änderungen (Adalimumab) 152

Abbildung 49: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus – HAQ Änderungen (Adalimumab) – Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses differenzieller Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit bzw. bedeutsamer Unterschiede in Anteilen von Patienten mit Therapieanpassung in den Studien DE019 und M02-556 153

Abbildung 50: Meta-Analyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 – Summenscore körperliche Gesundheit (Adalimumab) 160

Abbildung 51: Meta-Analyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 – Summenscore psychische Gesundheit (Adalimumab) 160

Abbildung 52: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 – Summenscore körperliche Gesundheit (Adalimumab) 161

Abbildung 53: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 – Summenscore psychische Gesundheit (Adalimumab) 161

Abbildung 54: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 – Summenscore körperliche Gesundheit (Adalimumab) – Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses differenzieller Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit bzw. bedeutsamer Unterschiede in Anteilen von Patienten mit Therapieanpassung in den Studien DE009 und DE019 162

Abbildung 55: Meta-Analyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – HUI2 (Adalimumab) 165

Abbildung 56: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – HUI2 (Adalimumab) 166

Abbildung 57: Meta-Analyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – HUI3 (Adalimumab) 167

Abbildung 58: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – HUI3 (Adalimumab) ... 167

Abbildung 59: Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtmortalität (Adalimumab) ... 170

Abbildung 60: Meta-Analyse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden unerwünschten Ereignis) (Adalimumab) ... 173

Abbildung 61: Meta-Analyse für den Endpunkt Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Adalimumab) ... 173

Abbildung 62: Meta-Analyse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (Patienten mit mindestens 1 unerwünschten Ereignis) (Adalimumab) ... 174

Abbildung 63: Meta-Analyse für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen (Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Infektion) (Adalimumab) ... 176

Abbildung 64: Meta-Analyse für den Endpunkt Infektionen (Patienten mit mindestens 1 Infektion) (Adalimumab) ... 176

Abbildung 65: Meta-Analyse für den Endpunkt Infektionen (Patienten mit mindestens 1 Infektion) (Adalimumab) – Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses differenzieller Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit bzw. bedeutsamer Unterschiede in Anteilen von Patienten mit Therapieanpassung in den Studien DE009, DE019 und M02-556 ... 177

Abbildung 66: Meta-Analyse für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen (Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Infektion) (Anakinra) ... 202

Abbildung 67: Meta-Analyse für den Endpunkt Remission (Certolizumab pegol) ... 215

Abbildung 68: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte Gelenke (Certolizumab pegol) ... 218

Abbildung 69: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte Gelenke (Certolizumab pegol) – Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der Studienergebnisse mit LOCF-Auswertung zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses differenzieller Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit in den Studien CDP870-027 und CDP870-050 ... 218

Abbildung 70: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – geschwollene Gelenke (Certolizumab pegol) ... 220

Abbildung 71: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – geschwollene Gelenke (Certolizumab pegol) – Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der Studienergebnisse mit LOCF-Auswertung zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses differenzieller Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit in den Studien CDP870-027 und CDP870-050 ... 220

Abbildung 72: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz – VAS 100 mm (Certolizumab pegol) ... 223

Abbildung 73: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz – VAS 100 mm (Certolizumab pegol) ... 223

Abbildung 74: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz – VAS 100 mm (Certolizumab pegol) –

Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der Studienergebnisse mit LOCF-Auswertung zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses differenzieller Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit in den Studien CDP870-027 und CDP870-050 224

Abbildung 75: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten – VAS 100 mm (Certolizumab pegol)..... 227

Abbildung 76: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten – VAS 100 mm (Certolizumab pegol) 227

Abbildung 77: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten – VAS 100 mm (Certolizumab pegol) – Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der Studienergebnisse mit LOCF-Auswertung zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses differenzieller Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit in den Studien CDP870-027 und CDP870-050..... 228

Abbildung 78: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Morgensteifigkeit (Certolizumab pegol)..... 231

Abbildung 79: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Morgensteifigkeit (Certolizumab pegol) – Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der Studienergebnisse mit LOCF-Auswertung zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses differenzieller Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit in den Studien CDP870-027 und CDP870-050..... 231

Abbildung 80: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Morgensteifigkeit (Certolizumab pegol) – Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der Studienergebnisse mit LOCF-Auswertung zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses differenzieller Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit in den Studien CDP870-027 und CDP870-050; für die Studie CDP870-050 wurde zusätzlich unterstellt, dass die Mittelwertdifferenz um betragsmäßig 0,78 kleiner war als beobachtet (hypothetische Situation)..... 232

Abbildung 81: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Fatigue – FAS (Certolizumab pegol) 235

Abbildung 82: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Fatigue – FAS (Certolizumab pegol)..... 235

Abbildung 83: Meta-Analyse für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus – HAQ-DI Änderungen (Certolizumab pegol)..... 238

Abbildung 84: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus – HAQ-DI Änderungen (Certolizumab pegol) 239

Abbildung 85: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus – HAQ-DI Änderungen (Certolizumab pegol) – Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der Studienergebnisse mit LOCF-Auswertung zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses differenzieller Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit in den Studien CDP870-027 und CDP870-050..... 239

Abbildung 86: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus – Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der Studienergebnisse mit LOCF-Auswertung zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses differenzieller Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit in den Studien CDP870-027 und CDP870-050; für die Studie CDP870-027 wurde zusätzlich unterstellt, dass die Mittelwertdifferenz um betragsmäßig 0,073 kleiner war als beobachtet (hypothetische Situation) 240

Abbildung 87: Meta-Analyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 – Summenscore körperliche Gesundheit (Certolizumab pegol) 245

Abbildung 88: Meta-Analyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 – Summenscore psychische Gesundheit (Certolizumab pegol) 245

Abbildung 89: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 – Summenscore körperliche Gesundheit (Certolizumab pegol) 245

Abbildung 90: Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtmortalität (Certolizumab pegol) 248

Abbildung 91: Meta-Analyse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden unerwünschten Ereignis) (Certolizumab pegol) 251

Abbildung 92: Meta-Analyse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden unerwünschten Ereignis) (Certolizumab pegol) – Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses differenzieller Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit in den Studien CDP870-027 und CDP870-050 252

Abbildung 93: Meta-Analyse für den Endpunkt Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Certolizumab pegol) 252

Abbildung 94: Meta-Analyse für den Endpunkt Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Certolizumab pegol) – Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses differenzieller Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit in den Studien CDP870-027 und CDP870-050 253

Abbildung 95: Meta-Analyse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (Patienten mit mindestens 1 unerwünschten Ereignis) (Certolizumab pegol) 253

Abbildung 96: Meta-Analyse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (Patienten mit mindestens 1 unerwünschten Ereignis) (Certolizumab pegol) – wobei für die Studie CDP870-027 zusätzliche UE in der Placebo + MTX-Gruppe angenommen wurden (hypothetische Situation) 253

Abbildung 97: Meta-Analyse für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen (Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Infektion) (Certolizumab pegol) 255

Abbildung 98: Meta-Analyse für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen (Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Infektion) (Certolizumab pegol) – Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses differenzieller Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit in den Studien CDP870-027 und CDP870-050 255

Abbildung 99: Meta-Analyse für den Endpunkt Infektionen (Patienten mit mindestens 1 Infektion) (Certolizumab pegol) ... 255

Abbildung 100: Meta-Analyse für den Endpunkt Infektionen (Patienten mit mindestens 1 Infektion) (Certolizumab pegol)) – Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses differenzieller Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit in den Studien CDP870-027 und CDP870-050 ... 256

Abbildung 101: Meta-Analyse für den Endpunkt Remission (Golimumab) ... 306

Abbildung 102: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte Gelenke (Golimumab) ... 309

Abbildung 103: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte Gelenke (Golimumab) – Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses wegen bedeutsamer Unterschiede in Anteilen von Patienten mit Therapieanpassung in der Studie C0524T06 ... 309

Abbildung 104: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – geschwollene Gelenke (Golimumab) ... 311

Abbildung 105: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – geschwollene Gelenke (Golimumab) – Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses wegen bedeutsamer Unterschiede in Anteilen von Patienten mit Therapieanpassung in der Studie C0524T06 ... 311

Abbildung 106: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz – VAS 100 mm (Golimumab) ... 315

Abbildung 107: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz – VAS 100 mm (Golimumab) ... 315

Abbildung 108: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz – VAS 100 mm (Golimumab) – Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses wegen bedeutsamer Unterschiede in Anteilen von Patienten mit Therapieanpassung in der Studie C0524T06 ... 315

Abbildung 109: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten – VAS 100 mm (Golimumab) ... 319

Abbildung 110: Meta-Analyse für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus – HAQ Änderungen (Golimumab) ... 325

Abbildung 111: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus – HAQ Änderungen (Golimumab) ... 325

Abbildung 112: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus – HAQ Änderungen (Golimumab) – Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses wegen bedeutsamer Unterschiede in Anteilen von Patienten mit Therapieanpassung in den Studien C0524T06 und JNS012-JPN-03 ... 326

Abbildung 113: Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtmortalität (Golimumab) ... 337

Abbildung 114: Meta-Analyse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden unerwünschten Ereignis) (Golimumab) ... 340

Abbildung 115: Meta-Analyse für den Endpunkt Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Golimumab) ... 340

Abbildung 116: Meta-Analyse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (Patienten mit mindestens 1 unerwünschten Ereignis) (Golimumab) ... 340

Abbildung 117: Meta-Analyse für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen (Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Infektion) (Golimumab) ... 342

Abbildung 118: Meta-Analyse für den Endpunkt Infektionen (Patienten mit mindestens 1 Infektion) (Golimumab) ... 342

Abbildung 119: Meta-Analyse für den Endpunkt Remission (Tocilizumab) ... 436

Abbildung 120: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte Gelenke (Tocilizumab) ... 440

Abbildung 121: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte Gelenke – ohne Studie ML21136 (Tocilizumab) ... 440

Abbildung 122: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte Gelenke (Tocilizumab) – Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses aufgrund bedeutsamer Unterschiede in Anteilen an Patienten mit Therapieanpassung in den Studien ML21136, WA17822 und WA17823 ... 440

Abbildung 123: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – geschwollene Gelenke (Tocilizumab) ... 443

Abbildung 124: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – geschwollene Gelenke (Tocilizumab) – Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses aufgrund bedeutsamer Unterschiede in Anteilen an Patienten mit Therapieanpassung in den Studien ML21136, WA17822 und WA17823 ... 443

Abbildung 125: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz – VAS 100 mm (Tocilizumab) ... 447

Abbildung 126: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz – VAS 100 mm (Tocilizumab) ... 447

Abbildung 127: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz – VAS 100 mm (Tocilizumab) – Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses aufgrund bedeutsamer Unterschiede in den Anteilen an Patienten mit Therapieanpassung in Studien WA17822 und WA17823 ... 448

Abbildung 128: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten – VAS 100 mm (Tocilizumab) ... 452

Abbildung 129: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten – VAS 100 mm (Tocilizumab) ... 453

Abbildung 130: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten – VAS 100 mm (Tocilizumab) – Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses aufgrund bedeutsamer Unterschiede in Anteilen an Patienten mit Therapieanpassung in den Studien WA17822 und WA17823 453

Abbildung 131: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Fatigue – FACIT-F (Tocilizumab) 458

Abbildung 132: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Fatigue – FACIT-F (Tocilizumab) 459

Abbildung 133: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Fatigue – FACIT-F (Tocilizumab) – Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses aufgrund bedeutsamer Unterschiede in Anteilen an Patienten mit Therapieanpassung in den Studien WA17822 und WA17823. 459

Abbildung 134: Meta-Analyse für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus – HAQ Änderungen (Tocilizumab) 465

Abbildung 135: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus – HAQ Änderungen (Tocilizumab) 465

Abbildung 136: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus – HAQ Änderungen (Tocilizumab) – Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses aufgrund bedeutsamer Unterschiede in Anteilen an Patienten mit Therapieanpassung in den Studien WA17822 und WA17823. 466

Abbildung 137: Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtmortalität (Tocilizumab) 475

Abbildung 138: Meta-Analyse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden unerwünschten Ereignis) (Tocilizumab) 479

Abbildung 139: Meta-Analyse für den Endpunkt Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Tocilizumab) 479

Abbildung 140: Meta-Analyse für den Endpunkt Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Tocilizumab) – Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses aufgrund bedeutsamer Unterschiede in Anteilen an Patienten mit Therapieanpassung in den Studien ML21136, WA17822 und WA17823..... 480

Abbildung 141: Meta-Analyse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (Patienten mit mindestens 1 unerwünschten Ereignis) (Tocilizumab) 480

Abbildung 142: Meta-Analyse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (Patienten mit mindestens 1 unerwünschten Ereignis) (Tocilizumab) – Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses aufgrund bedeutsamer Unterschiede in Anteilen an Patienten mit Therapieanpassung in den Studien ML21136, WA17822 und WA17823 481

Abbildung 143: Meta-Analyse für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen (Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Infektion) (Tocilizumab) 483

Abbildung 144: Meta-Analyse für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen (Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Infektion) (Tocilizumab) – Sensitivitätsanalyse zur

Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses aufgrund bedeutsamer Unterschiede in Anteilen an Patienten mit Therapieanpassung in den Studien ML21136, WA17822 und WA17823 484

Abbildung 145: Meta-Analyse für den Endpunkt Infektionen (Patienten mit mindestens 1 Infektion) (Tocilizumab) 484

Abbildung 146: Meta-Analyse für den Endpunkt Infektionen (Patienten mit mindestens 1 Infektion) (Tocilizumab) – Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses aufgrund bedeutsamer Unterschiede in Anteilen an Patienten mit Therapieanpassung in den Studien ML21136, WA17822 und WA17823 485

Abbildung 147: Meta-Analyse für Subgruppenanalysen nach Anzahl in der Vergangenheit eingenommener TNF-α-Inhibitoren für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (Tocilizumab) 487

Abbildung 148: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte Gelenke – Sensitivitätsanalyse unter Einschluss des ausgeschlossenen Studienzentrums der Studie DE009 (Adalimumab) 828

Abbildung 149: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – geschwollene Gelenke – Sensitivitätsanalyse unter Einschluss des ausgeschlossenen Studienzentrums der Studie DE009 (Adalimumab) 829

Abbildung 150: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz – Sensitivitätsanalyse unter Einschluss des ausgeschlossenen Studienzentrums der Studie DE009 (Adalimumab) 830

Abbildung 151: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz – Sensitivitätsanalyse unter Einschluss des ausgeschlossenen Studienzentrums der Studie DE009 (Adalimumab) 831

Abbildung 152: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten – Sensitivitätsanalyse unter Einschluss des ausgeschlossenen Studienzentrums der Studie DE009 (Adalimumab) 832

Abbildung 153: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten – Sensitivitätsanalyse unter Einschluss des ausgeschlossenen Studienzentrums der Studie DE009 (Adalimumab) 832

Abbildung 154: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Fatigue – FACIT-F – Sensitivitätsanalyse unter Einschluss des ausgeschlossenen Studienzentrums der Studie DE009 (Adalimumab) 833

Abbildung 155: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Fatigue – FACIT-F – Sensitivitätsanalyse unter Einschluss des ausgeschlossenen Studienzentrums der Studie DE009 (Adalimumab) 834

Abbildung 156: Meta-Analyse für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus – HAQ Änderungen – Sensitivitätsanalyse unter Einschluss des ausgeschlossenen Studienzentrums der Studie DE009 (Adalimumab) 835

Abbildung 157: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus – HAQ Änderungen – Sensitivitätsanalyse unter Einschluss des ausgeschlossenen Studienzentrums der Studie DE009 (Adalimumab) 835

Abbildung 158: Meta-Analyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 – Summenscore körperliche Gesundheit – Sensitivitätsanalyse unter Einschluss des ausgeschlossenen Studienzentrums der Studie DE009 (Adalimumab) ... 837

Abbildung 159: Meta-Analyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 – Summenscore psychische Gesundheit – Sensitivitätsanalyse unter Einschluss des ausgeschlossenen Studienzentrums der Studie DE009 (Adalimumab) ... 837

Abbildung 160: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 – Summenscore körperliche Gesundheit – Sensitivitätsanalyse unter Einschluss des ausgeschlossenen Studienzentrums der Studie DE009 (Adalimumab) ... 838

Abbildung 161: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 – Summenscore psychische Gesundheit – Sensitivitätsanalyse unter Einschluss des ausgeschlossenen Studienzentrums der Studie DE009 (Adalimumab) ... 838

Abbildung 162: Meta-Analyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – HUI2 – Sensitivitätsanalyse unter Einschluss des ausgeschlossenen Studienzentrums der Studie DE009 (Adalimumab) ... 841

Abbildung 163: Meta-Analyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – HUI3 – Sensitivitätsanalyse unter Einschluss des ausgeschlossenen Studienzentrums der Studie DE009 (Adalimumab) ... 841

Abbildung 164: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – HUI2 – Sensitivitätsanalyse unter Einschluss des ausgeschlossenen Studienzentrums der Studie DE009 (Adalimumab) ... 841

Abbildung 165: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – HUI3 – Sensitivitätsanalyse unter Einschluss des ausgeschlossenen Studienzentrums der Studie DE009 (Adalimumab) ... 842

Abbildung 166: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte Gelenke – Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der Studienergebnisse mit LOCF-Auswertung (Certolizumab pegol) ... 844

Abbildung 167: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – geschwollene Gelenke – Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der Studienergebnisse mit LOCF-Auswertung (Certolizumab pegol) ... 845

Abbildung 168: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz – VAS 100 mm – Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der Studienergebnisse mit LOCF-Auswertung (Certolizumab pegol) ... 846

Abbildung 169: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz – VAS 100 mm – Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der Studienergebnisse mit LOCF-Auswertung (Certolizumab pegol) ... 847

Abbildung 170: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten – VAS 100 mm – Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der Studienergebnisse mit LOCF-Auswertung (Certolizumab pegol) ... 849

Abbildung 171: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten – VAS 100 mm – Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der Studienergebnisse mit LOCF-Auswertung (Certolizumab pegol) 849

Abbildung 172: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Morgensteifigkeit – Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der Studienergebnisse mit LOCF-Auswertung (Certolizumab pegol) 850

Abbildung 173: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Fatigue – FAS – Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der Studienergebnisse mit LOCF-Auswertung (Certolizumab pegol) 851

Abbildung 174: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Fatigue – FAS – Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der Studienergebnisse mit LOCF-Auswertung (Certolizumab pegol) 852

Abbildung 175: Meta-Analyse für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus – HAQ Änderungen – Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der Studienergebnisse mit LOCF-Auswertung (Certolizumab pegol) 853

Abbildung 176: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus – HAQ Änderungen – Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der Studienergebnisse mit LOCF-Auswertung (Certolizumab pegol) 853

Abbildung 177: Meta-Analyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 – Summenscore körperliche Gesundheit – Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der Studienergebnisse mit LOCF-Auswertung (Certolizumab pegol) 856

Abbildung 178: Meta-Analyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 – Summenscore psychische Gesundheit – Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der Studienergebnisse mit LOCF-Auswertung (Certolizumab pegol) 856

Abbildung 179: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 – Summenscore körperliche Gesundheit – Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der Studienergebnisse mit LOCF-Auswertung (Certolizumab pegol) 857

Abbildung 180: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 – Summenscore psychische Gesundheit – Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der Studienergebnisse mit LOCF-Auswertung (Certolizumab pegol) 857

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACR	American College of Rheumatology
ANCOVA	Kovarianzanalyse
ANOVA	Varianzanalyse
bDMARD	biotechnologisch hergestellte Disease-Modifying Antirheumatic Drug
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CRP	C-reaktives Protein
DAS	Disease Activity Score
DCARD	Disease-Controlling Anti-Rheumatic Drug
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
DMARD	Disease-Modifying Antirheumatic Drug
EMA	European Medicines Agency
EULAR	European League Against Rheumatism
EQ-5D	EuroQuol-5D
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue
FDA	Food and Drug Administration
FAS	Fatigue-Assessment-Skala
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire-Disability Index
HTA	Health Technology Assessment
HUI	Health Utility Index
IFPMA	International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations
ILAR	International League Against Rheumatism
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
JC	Joint Count
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation Carried Forward

Abkürzung	Bedeutung
mHAQ	Modified HAQ
MID	Minimal Important Difference
MMRM	Mixed linear model repeated measurements
MOS	Medical Outcomes Study
MTX	Methotrexat
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NCC-CC	National Collaborating Centre for Chronic Conditions
NSAID	non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
RA	rheumatoide Arthritis
RCT	randomised controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
sDMARD	synthetisch hergestellte Disease-Modifying Antirheumatic Drug
SF	Health Survey Short Form
SMARD	Symptom-Modifying Antirheumatic Drug
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SPI	Sleep Problem Index
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNF	Tumornekrosefaktor
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
WHO	World Health Organization
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment
WPS	Work Productivity Survey

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 enstprechende 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 (keine Vorbehandlung TNF-α-Inhibitoren)	Placebo	2 (1 publiziert)	401
(Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren)	Placebo	1 (1 publiziert)	205
Infliximab	Placebo	1 (1 publiziert)	174
	Sulfasalazin + Hydroxychloroquin	1 (1 publiziert)	258
Rituximab (keine Vorbehandlung mit Rituximab)	Placebo	1 (1 publiziert)	520
(nach fehlendem Ansprechen auf einen Zyklus Rituximab)	Placebo	1 (1 publiziert)	475
Tocilizumab (mehrheitlich ohne Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren)	Placebo	4 (2 publiziert)	2737
(Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren)	Placebo	1 (1 publiziert)	335
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 ≤ −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][e] (4 / 3)
Psychische Gesundheit [SF-36, absolute Änderung][f]	3,32 [2,18; 4,47] / heterogenes Ergebnis[e], 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)

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.

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

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 schmerzhafte 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 endpunktbezogen 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 endpunktbezogen 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)

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.

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

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

In Tabelle 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 Nutzenbewertung / 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 ≤ −0,22: OR: 1,83 [1,36; 2,46] (1 / 1)
Soziales Funktionsniveau	nicht untersucht
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Körperliche Gesundheit [SF-36, absolute Änderung][d]	2,78 [1,30; 4,26] / 0,35 [0,16; 0,54][c] (1 / 0)
Psychische Gesundheit [SF-36, absolute Änderung][d]	0,09 [−1,64; 1,82] (1 / 0)
Gesamtmortalität [Todesfälle]	p = 0,671[e] (1 / 1)
UAW	
Pat. mit mindestens 1 SUE	p = 0,951[e] (1 / 1)
Studienabbruch wegen UE	p = 0,429[e] (1 / 1)
Pat. mit mindestens 1 UE	p = 0,069[e] (1 / 1)
Pat. mit mindestens 1 schwerwiegenden Infektion	heterogenes Ergebnis (keine gleichgerichteten oder statistisch signifikanten Ergebnisse) (2 / 2)
Pat. mit mindestens 1 Infektion	p = 0,391[e] (1 / 1)

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Anakinra (Fortsetzung)

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

Auf Studienebene lag für eine der beiden Studien ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Auf Endpunktebene war es ausschließlich für die Endpunkte mit stetigem Messniveau niedrig, da diese nur von der Studie mit 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 endpunktbezogen 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][e]	3,94 [1,96; 5,93] / 0,27 [0,13; 0,41][d] (2 / 2)
Psychische Gesundheit [SF-36, absolute Änderung][e]	1,26 [−1,29; 3,80] (2 / 2)
EQ-5D-VAS 20 cm [Spanne von 0-100, absolute Änderung][e]	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 endpunktbezogen 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 Nutzenbewertung / 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	nicht untersucht	
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	nicht untersucht	
Arbeitsbeendigung		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 Nutzenbewertung / 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])[g]	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)

a: Mittelwertdifferenz, sofern nicht anders vermerkt
b: Ergebnisse aufgrund sehr unterschiedlicher Studiendauern nicht metaanalytisch zusammengefasst.
c: DAS 28 unter Verwendung des Entzündungsparameters BSG.
d: Negative Effektschätzer bedeuten hier bessere Werte unter Etanercept + MTX
e: SMD in Form von Hedges' g zur Bewertung der Relevanz des statistisch signifikanten Unterschieds. Lag das 95 %-KI nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von −0,2 bzw. oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2, konnte ein irrelevanter Effekt nicht ausgeschlossen werden.
f: Keine Relevanzbewertung, da für den identischen Studienpool eine Responderanalyse vorlag
g: Positive Effektschätzer bedeuten hier bessere Werte unter Etanercept + MTX.
h: ausschließlich p-Wert in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt

BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, DAS: Disease Activity Score, 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

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, schmerzhafte 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 Nutzenbewertung / 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		
Abolute 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: ≤ −0,25: OR: 3,41 [1,92; 6,05] ≤ −0,3: OR: 2,24 [1,28; 3,91] (1 / 1)	nicht untersucht[d]
Soziales Funktionsniveau		nicht untersucht[d]
Leistungsfähigkeit [VAS 10 cm, absolute Änderung][e]	−1,52 [−2,34; −0,70] / −0,49 [−0,77; −0,22][g] (1 / 1)	
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 Nutzenbewertung / 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]
Gesamtmortalität [Todesfälle]	RD: 0,00 [−0,01; 0,01] (2 / 2)	p = 0,343[k] (1 / 1)
UAW		
Pat. mit mindestens 1 SUE	OR: 1,89 [0,64; 5,62] (2 / 2)	p = 0,300[k] (1 / 1)
Studienabbruch wegen UE	heterogenes Ergebnis[f], keine gleichgerichteten oder statistisch signifikanten Ergebnisse (2 / 2)	p = 0,264[k] (1 / 1)
Pat. mit mindestens 1 UE	OR: 1,32 [0,84; 2,10] (2 / 2)	p = 1,000[k] (1 / 1)
Pat.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)

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

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

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 Prüfintervention 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 Verzerrunspotenzial. 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 Nutzenbewertung / davon Anzahl Studien mit endpunktbezogen 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)

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

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

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 Ritximab + 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 Nutzenbewertung / davon Anzahl Studien mit endpunktbezogen hohem Vzp)**	
Rituximab + MTX versus Placebo + MTX		
	Ohne Vorbehandlung mit Rituximab	**Nach fehlendem Ansprechen auf einen Zyklus Rituximab**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Körperliche Gesundheit [SF-36, absolute Änderung][h]	4,92 [3,61; 6,24] / 0,67 [0,48; 0,85][e] (1 / 1)	0,1 [−1,71; 1,91]
Psychische Gesundheit [SF-36, absolute Änderung][h]	3,43 [1,63; 5,23] / 0,34 [0,16; 0,52][e] (1 / 1)	0,1 [−2,47; 2,67]
Gesamtmortalität [Todesfälle]	p = 1[i] (1 / 1)	p = 0,818[i] (1 / 1)
UAW		
Pat. mit mindestens 1 SUE	p = 0,313[i] (1 / 1)	p = 0,600[i] (1 / 1)
Studienabbruch wegen UE	p = 0,077[i] (1 / 1)	p = 0,302[i] (1 / 1)
Pat. mit mindestens 1 UE	p = 0,416[i] (1 / 1)	p = 0,035[i] (1 / 1)
Pat. mit mindestens 1 schwerwiegenden Infektion	p = 0,474[i] (1 / 1)	p = 0,894[i] (1 / 1)
Pat. mit mindestens 1 Infektion	p = 0,491[i] (1 / 1)	p = 0,541[i] (1 / 1)

a: Mittelwertdifferenz, sofern nicht anders vermerkt
b: Ergebnisse wurden aufgrund unterschiedlicher Fragestellungen der Studien und der daraus für die vorliegende Nutzenbewertung resultierenden unterschiedlichen Populationen nicht metaanalytisch zusammengefasst und getrennt voneinander interpretiert.
c: DAS 28 unter Verwendung des Entzündungsparameters BSG.
d: Negative Effektschätzer bedeuten hier bessere Werte unter Rituximab + MTX.
e: SMD in Form von Hedges' g zur Bewertung der Relevanz des statistisch signifikanten Unterschieds. Lag das 95 %-KI nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von −0,2 bzw. oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2, konnte ein irrelevanter Effekt nicht ausgeschlossen werden.
f: Im Studienbericht wurden negative Angaben als Verbesserung berichtet, was für das verwendete Instrument eigentlich umgekehrt ist.
g: Keine Relevanzbewertung, da für den identischen Studienpool eine Responderanalyse vorlag
h: Positive Effektschätzer bedeuten hier bessere Werte unter Rituximab + MTX.
i: ausschließlich p-Wert in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt

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

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, schmerzhafte 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; 087][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: ≤ −0,25: OR: 2,76 [2,05; 3,72] ≤ −0,3: OR: 2,68[1,98; 3,61] ≤ −0,5: OR: 2,92 [2,14; 3,98] ≤ −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)

a: Mittelwertdifferenz, sofern nicht anders vermerkt
b: DAS 28 unter Verwendung des Entzündungsparameters BSG.
c: Negative Effektschätzer bedeuten hier bessere Werte unter Tocilizumab + MTX.
d: Ergebnis aus Meta-Analyse ohne Studie mit höherem Anteil Patienten mit Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren
e: SMD in Form von Hedges' g zur Bewertung der Relevanz des statistisch signifikanten Unterschieds. Lag das 95 %-KI nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von −0,2 bzw. oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2, konnte ein irrelevanter Effekt nicht ausgeschlossen werden.
f: Anteil nicht berücksichtigter Patienten in der Analyse > 30 % bzw. Gruppenunterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patienten in der Analyse ≥ 15 %: Daten nicht in die vorliegende Nutzenbewertung einbezogen.
g: Positive Effektschätzer bedeuten hier bessere Werte unter Tocilizumab + MTX.
h: ausschließlich p-Wert in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt
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, Vzp: Verzerrungspotenzial

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 schmerzhafte 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 Verzerungspotenzial 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 endpunktbezogen 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 Nutzenbewertung / 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 ≥ 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: ≤ −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			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
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)

a: gemessen mit dem HUI2 und HUI3
b: nicht mit ausreichend validiertem Messinstrument erhoben
c: Aufgrund fehlender Ergebnisse zum Single Utility Index sind die Ergebnisse zum EQ-5D nicht einschätzbar.
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.
e: keine Daten in die Nutzenbewertung aufgenommen, weil Anteil nicht berücksichtigter Patienten > 30 %.
f: zugunsten von Etanercept

⇑⇑: Beleg für einen (Zusatz-)Nutzen oder Beleg für einen geringeren Schaden der Prüfintervention
⇓⇓: Beleg für einen geringeren Nutzen oder Beleg für einen (höheren) Schaden der Prüfintervention
⇑: Hinweis auf einen (Zusatz-)Nutzen oder Hinweis auf einen geringeren Schaden der Prüfintervention
⇓: Hinweis auf einen geringeren Nutzen oder Hinweis auf einen Schaden der Prüfintervention
⇗: Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden der Prüfintervention
⇘: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Anhaltspunkt für einen höheren Schaden der Prüfintervention
⇔: kein Anhaltspunkt für, Hinweis auf, Beleg für einen (Zusatz-)Nutzen oder geringeren Schaden der Prüfintervention
(⇔): kein Anhaltspunkt für, Hinweis auf, Beleg für einen (Zusatz-)Nutzen oder geringeren Schaden der Prüfintervention, aber Datenlage unzureichend
⇑⇓: kein Anhaltspunkt für, Hinweis auf, Beleg für einen (Zusatz-)Nutzen oder geringeren Schaden der Prüfintervention, heterogenes Ergebnis
-: keine Daten berichtet

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

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 Prüfinterventionen hinsichtlich der Symptomatik der rheumatoiden Arthritis bezogen auf geschwollene Gelenke, hinsichtlich des körperlichen Funktionsstatus und
- keinen Beleg für einen Zusatznutzen einer der beiden Prüfinterventionen 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 Prüfinterventionen im Hinblick auf Gesamtmortalität 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 Gesamtmortalität, 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 Gesamtmortalität 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 Etancept 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

1 Hintergrund

Epidemiologie, Ursache und Verlauf der rheumatoiden Arthritis

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

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

Definition / Klassifikation der rheumatoiden Arthritis

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

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

Krankheitslast der rheumatoiden Arthritis

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

Ziele der Behandlung

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

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

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

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

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

Therapie der rheumatoiden Arthritis und Leitlinienempfehlungen

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

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

Die bDMARDs greifen über unterschiedliche Mechanismen an verschiedenen Stellen des Entzündungsprozesses an. Die meisten von ihnen gehören zu den Tumornekrosefaktor(TNF)-α-Inhibitoren (Cimzia®, Simponi®, Enbrel®, Remicade®, Humira®). Daneben gibt es einen Interleukin-1-Inhibitor (Kineret®) und einen Interleukin-6-Inhibitor (RoActemra®), ein Präparat zur Verringerung der Zahl der reifen B-Lymphozyten (MabThera®) und ein Präparat, das die Aktivierung des T-Lymphozyten durch antigenpräsentierende Zellen hemmt (Orencia®) [26-34] (Stand 08.02.2012) .

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

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

Begriffe „Erstlinien-“ und „Zweitlinientherapie“

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

2 Ziele der Untersuchung

Ziele der vorliegenden Untersuchung 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.

3 Projektbearbeitung

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

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

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans wurden am 27.07.2010 Patientenvertreter des Deutschen Rheuma-Liga Bundesverbandes e. V. und der Deutschen Vereinigung Morbus Bechterew e. V. zur Festlegung patientenrelevanter Zielgrößen konsultiert.

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

Im Anschluss an die Anhörung wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 1.0 vom 09.05.2011) publiziert.

Der vorliegende Vorbericht wird zur Anhörung gestellt. Hierzu können schriftlich Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de) bekannt gegeben. Stellungnahmen können von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgegeben werden. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen, die ebenfalls auf der Website des IQWiG in einem entsprechenden Leitfaden dargelegt sind. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt. Die Anhörung kann zu Änderungen und / oder Ergänzungen des Berichts führen. Im Anschluss an diese Anhörung wird der Abschlussbericht erstellt. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

3.2 Dokumentation der Änderungen im Projektverlauf

Berichtsplan im Vergleich zum vorläufigen Berichtsplan

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

- In Kapitel 1 („Hintergrund“) wurden Umformulierungen vorgenommen, da die Krankheitsaktivität nicht mehr als kombinierter Endpunkt, sondern als Konstrukt

eingestuft wurde, mit dem das komplexe Krankheitsgeschehen der rheumatoiden Arthritis abgebildet werden soll. Darüber hinaus wurde in Abschnitt 4.1.3 der Satz „Kombinierte Endpunkte mit Surrogatparametern werden betrachtet, falls diese anhand der gegebenen Daten validiert werden können“ gestrichen, da er sich ausschließlich auf die Krankheitsaktivität bezog.

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

Vorbericht im Vergleich zum Berichtsplan

Im Vergleich zum Berichtsplan Version 1.0 haben sich folgende redaktionelle Änderungen ergeben:

- Die Beschreibung der Methodik zur Bewertung der Relevanz des Gruppenunterschieds bei patientenrelevanten Endpunkten, die mithilfe von (komplexen) Skalen operationalisiert werden, wurde im Vergleich zum Berichtsplan [38] aus dem Abschnitt 4.4 des vorliegenden Dokuments gestrichen. Der Grund dafür ist, dass sich die ausführliche Beschreibung der Methodik in den Allgemeinen Methoden 4.0 [39] befindet. Dies traf für die Methoden 3.0 [40], die zum Zeitpunkt der Berichtsplanerstellung die aktuelle Version darstellten, nicht zu.
- Im Berichtsplan [38] wurde in Abschnitt „4.4.2 Meta-Analysen“ beschrieben, dass ein gepoolter Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt wird, wenn keine bedeutsame Heterogenität vorliegt, d. h. wenn der Heterogenitätstest einen p-Wert von > 0,2 liefert. Dies muss allerdings $p \geq 0{,}2$ heißen, wie es auch in den Methoden 4.0 [39] beschrieben ist. Der Abschnitt 4.4.2 des vorliegenden Berichts wurde korrigiert.

Methodische Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan werden in Abschnitt 4.5. beschrieben.

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 Population

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

4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

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

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

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

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

4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte verwendet:

- Remission
- Symptomatik der rheumatoiden Arthritis (insbesondere Schmerz, Fatigue, Morgensteifigkeit)
- Strukturelle Gelenkveränderungen (wie Deformitäten, Versteifungen, Kontrakturen)
- Körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens

- Soziales Funktionsniveau (Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Gesamtmortalität
- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

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

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

4.1.4 Studientypen

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

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

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

4.1.5 Studiendauer

Eingeschlossen wurden Studien mit einer Mindestdauer von 6 Monaten (24 Wochen) [25,41].

4.1.6 Tabellarische Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss

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

Tabelle 13: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Erwachsene Patienten mit rheumatoider Arthritis
E2	Behandlung mit biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis in der Zweitlinientherapie (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E3	Behandlung mit biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln, nicht biotechnologisch hergestellten Antirheumatika oder Behandlung ohne Therapieerweiterung (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E4	Patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
E5	Studientyp: RCT
E6	Vollpublikation verfügbar[a]
E7	Studiendauer mindestens 6 Monate (24 Wochen)
a: Als Vollpublikation galt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und eine Bewertung der Studie ermöglichte [42].	

4.1.7 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf

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

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

Für das Einschlusskriterium E1 (Population) reichte es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten dieses Kriterium erfüllt war. Lagen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, wurde auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen das Einschlusskriterium E1 bei weniger als 80 % erfüllt war, wurden nur dann eingeschlossen, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorlagen.

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

4.2 Informationsbeschaffung

4.2.1 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die Suche fand am 22.09.2010 statt.

4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien

Mit dem Ziel, weitere veröffentlichte und unveröffentlichte Studien zu ermitteln, wurden weitere Quellen berücksichtigt. Die Rechercheergebnisse wurden anschließend auf weitere relevante Studien und Studienunterlagen untersucht (siehe Abschnitt 4.2.3 „Selektion relevanter Studien“).

Das Vorgehen bei Autorenanfragen und der Umgang mit Informationen aus der Anhörung werden in den Abschnitten 4.2.4 und 4.2.5 beschrieben.

4.2.2.1 Suche in relevanten systematischen Übersichten

Relevante systematische Übersichten wurden hinsichtlich weiterer relevanter Publikationen bzw. Studien gesichtet.

4.2.2.2 Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern

Die folgenden öffentlich zugänglichen Studienregister wurden durchsucht:

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov [online]. URL: http://www.clinicaltrials.gov.
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal [online]. URL: http://apps.who.int/trialsearch.
- International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations (IFPMA). Clinical Trials Portal [online]. URL: http://clinicaltrials.ifpma.org.
- ClinicalStudyResults.org [online]. URL: http://www.clinicalstudyresults.org/.

- Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KG. Clinical Trial Results [online]. URL: http://www.bms.com/clinical_trials/results/Pages/default.aspx.
- Roche Pharma AG. Clinical Trial Results Datatbase [online]. URL: http://www.roche-trials.com/trialResults.action.
- UCB Inc. Atlanta. Clinical Trials Study Results [online]. URL: http://www.ucb-usa.com/rd/Clinical-Trials-Study-Results.

Die letzte Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern fand am 06.10.2010 statt mit Ausnahme des Registers von UCB Inc. Atlanta, in dem die letzte Suche am 02.03.2012 stattfand.

4.2.2.3 Suche in öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen

Zusätzlich wurde nach öffentlich zugänglichen Dokumenten von Zulassungsbehörden gesucht.

- European Medicines Agency (EMA). Website. URL: http://www.ema.europa.eu
- Food and Drug Administration (FDA). Website. URL: http://www.fda.gov

Die Suche in öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen fand am 22.09.2010 statt.

4.2.2.4 Anfrage an die Hersteller

Das Ziel der Anfrage bei den Herstellern der in Deutschland zugelassenen Präparate war es, einen Überblick über alle durchgeführten Studien zu bekommen und so alle relevanten Studien des Herstellers unabhängig vom Publikationsstatus zu identifizieren. Um die Übermittlung und Vertraulichkeit der dafür notwendigen Dokumente zu regeln und die Veröffentlichung der in die Nutzenbewertung einfließenden Informationen und Daten zu gewährleisten, wurden die Unternehmen um den Abschluss einer Vereinbarung zur vollständigen und geregelten Informationsübermittlung gebeten [43].

Die Hersteller wurden darum gebeten, die Informationen in einem zweistufigen Prozess zu übermitteln. Dieser Prozess folgte dem regelhaften Vorgehen zur Anforderung von Herstellerdaten. In der 1. Stufe stellten die Unternehmen eine vollständige Übersicht der Studien mit dem zu bewertenden Präparat zur Verfügung. Aus diesen Übersichten identifizierte das IQWiG die für die Nutzenbewertung potenziell relevanten Studien. In einer 2. Stufe fragte das IQWiG dem Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement entsprechende Detailinformationen zu den potenziell relevanten Studien an (in der Regel den vollständigen Studienbericht). Voraussetzung für die Anforderung detaillierter Studieninformationen war außer dem Abschluss einer Vertraulichkeitsvereinbarung, dass auch die Stufe 1 dieser Vereinbarung erfüllt wurde.

- Folgende Hersteller der untersuchten biotechnologisch hergestellten Arzneimittel zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis wurden angefragt: Abott GmbH & Co. KG
- Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KG
- Essex Pharma GmBH (im weiteren Projektverlauf MSD SHARP & DOHME GmbH)
- Pfizer Pharma GmbH
- Roche Pharma AG
- Swedish Orphan Biovitrum GmbH
- UCB GmbH

Darüber hinaus wurde der Hersteller AstraZeneca GmbH angefragt, da über die Suche in den Studienregistern eine 3-armige Studie identifiziert wurde, in der eine Prüfintervention des vorliegenden Berichts (Etanercept) und Placebo als Komparatoren eingesetzt wurden (siehe Abschnitt 5.1.2.2).

4.2.3 Selektion relevanter Studien

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten Zitate wurden in einem ersten Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden Abstracts mittels sogenannter minimaler Einschlusskriterien dahingehend geprüft, ob sie ein sogenanntes „mögliches Dokument zum Thema“ darstellen. Hierfür mussten alle der folgenden minimalen Einschlusskriterien erfüllt sein: Indikation (ohne Einschränkungen wie z. B. Schweregrad), Intervention (ohne Einschränkungen wie z. B. Dosis), Humanstudie (Beobachtung am Menschen, Originalarbeit) oder relevante Sekundärpublikation.

Die resultierenden „möglichen Dokumente zum Thema“ wurden in einem zweiten Schritt abermals anhand ihres Titels und Abstracts (sofern vorhanden) bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 13) bewertet.

Potenziell relevante Dokumente wurden in einem dritten Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft.

Fanden sich unter den Zitaten, die im ersten Schritt zunächst als „mögliches Dokument zum Thema“ bewertet wurden, im zweiten oder dritten Schritt Zitate, bei denen minimale Einschlusskriterien verletzt wurden, erfolgte entsprechend der Ausschluss aufgrund der Verletzung minimaler Einschlusskriterien.

Alle Bewertungen erfolgten durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

Selektion relevanter Studien aus systematischen Übersichten

Die im oben beschriebenen Selektionsprozess identifizierten relevanten systematischen Übersichten wurden nach weiteren potenziell relevanten Studien durchsucht. Nicht in der

bibliografischen Recherche identifizierte potenziell relevante Referenzen wurden anhand ihres Volltextes von 2 Reviewern unabhängig voneinander bezüglich ihrer Relevanz bewertet. Diskrepanzen wurden durch Diskussion der beiden Reviewer aufgelöst.

Selektion relevanter Studien aus sonstigen Quellen

Informationen aus den folgenden Quellen wurden von 2 Reviewern unabhängig voneinander auf ihre Relevanz bewertet:

- öffentlich zugängliche Studienregister

Informationen aus den folgenden Quellen wurden von einem Reviewer auf Studien gesichtet, der diese dann auf ihre Relevanz bewertete; ein 2. Reviewer überprüfte den gesamten Prozess inklusive der Bewertungen:

- im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan eingereichte Informationen
- Unterlagen von Herstellerfirmen
- öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden

4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien

Es war geplant, Anfragen an die Autoren der Publikationen zu stellen, falls Informationen, die einen relevanten Einfluss auf die Bewertung erwarten ließen, den vorliegenden Studiendokumenten nicht oder nur ungenau zu entnehmen waren und kein Sponsor, i. d. R. die Hersteller einer der geprüften Therapieoptionen, zu einer Studie identifizierbar war.

4.2.5 Nutzung von Informationen aus der Anhörung

Im Anschluss an die Veröffentlichung des vorläufigen Berichtsplans erfolgte eine Anhörung, die sich unter anderem auch auf in die Nutzenbewertung einzubeziehende Informationen beziehen konnte. Relevante Informationen aus dieser Anhörung konnten in die Nutzenbewertung einfließen.

4.3 Informationsbewertung

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

Datenextraktion

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

Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

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

A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-Treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung

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

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

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

Eine projektspezifische Besonderheit war, dass in einem Großteil der Studien zur vorliegenden Fragestellung im Rahmen des geplanten Studiendesigns bei fehlendem Ansprechen eine Therapieanpassung („Early Escape“, „Rescue Therapy“ usw.) möglich war. In der Regel war eine solche Therapieanpassung vorab festgelegt, 12 bis 16 Wochen nach Randomisierung möglich und an vordefinierte Kriterien, die als fehlendes Ansprechen auf die randomisiert zugteilte Therapie zu interpretieren waren, gebunden. Patienten mit

Therapieanpassung wurden in den Studien auf verschiedene Weisen in den Analysen berücksichtigt, die sich wie folgt einteilen lassen: In vielen Fällen wurden für Zeitpunkte nach Therapieanpassung die zuletzt beobachteten Werte unter der ursprünglich zugewiesenen Therapie fortgeschrieben (Last-observation-carried-forward, LOCF). Im Falle von Responderanalysen wurden die Patienten mit Therapieanpassung entsprechend als Nonresponder behandelt. Daneben gab es die Möglichkeit, dass die Patienten in der Analyse zwar berücksichtigt wurden, aber für diese fehlende Werte verwendet wurden. In einigen Studien fanden sich keine Angaben zur gesonderten Behandlung von Therapieanpassung. Hier wurde angenommen, dass diese Patienten mit den unter der angepassten Therapie gemachten Beobachtungen in die Analyse eingingen.

In allen diesen Fällen wurde das ITT-Prinzip, alle randomisierten Patienten in der Analyse zu berücksichtigen, zwar umgesetzt. Hinsichtlich des eigentlich interessierenden Behandlungseffekts waren jedoch Verzerrungen möglich, insbesondere bei hohen Anteilen von Therapieanpassungen bzw. hohen Unterschieden in der Rate der Anpassung zwischen der Verum- und Kontrollgruppe. Diese wurden studienspezifisch untersucht und bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene berücksichtigt.

Ebenso wie Therapieanpassungen wurden für die vorliegende Nutzenbewertung Studienabbrüche wegen fehlender Wirksamkeit behandelt. Die Bewertung orientierte sich an folgenden Kriterien:

- Für den Endpunkt Remission wurde der verzerrende Einfluss selbst hoher Unterschiede im Anteil Patienten, für die eine solche Therapieanpassung notwendig wurde, oder Patienten, die die Studie wegen mangelnder Wirksamkeit abbrachen, auf das Ergebnis als gering eingestuft (= niedriges Verzerrungspotenzial), sofern die Patienten als Nonresponder in der Analyse berücksichtigt wurden bzw. ihr Wert zum Zeitpunkt der Therapieanpassung fortgeschrieben wurde. Für diesen Endpunkt wurde es als unwahrscheinlich angesehen, dass Patienten, für die eine Therapieanpassung bzw. ein Studienabbruch aufgrund mangelnder Wirksamkeit notwendig war, eine Remission erreicht hätten, wären sie bei der ihnen durch Randomisierung zugeteilten Therapie geblieben.
- Responderanalysen, die nicht die Remission maßen, waren für den vorliegenden Bericht anders zu behandeln, denn das Erreichen eines Responsekriteriums stellt keine vergleichbar hohe Hürde wie das Erreichen der Remission dar (z. B. HAQ-Response gemessen am Schwellenwert ≤ 0,22 [44]). Für diese sowie für stetige Endpunkte (z. B. Endpunkte zur Symptomatik) und für den Endpunkt unerwünschte Arzneimittelwirkungen führten Gruppenunterschiede im Anteil Patienten, für die eine Therapieanpassung notwendig war bzw. die die Studie aufgrund mangelnder Wirksamkeit abbrachen, von ≥ 10 Prozentpunkten zu einem hohen Verzerrungspotenzial. In Situationen, in denen ein hohes Verzerrungspotenzial ausschließlich auf diesem Gruppenunterschied beruhte, wurden für die vorliegende Nutzenbewertung Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um den Einfluss auf das Ergebnis zu untersuchen (siehe Abschnitt 4.4.3).

4.4 Informationssynthese und -analyse

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

4.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Die in den Studien berichteten jeweiligen Endpunkte wurden den im Berichtsplan definierten patientenrelevanten Endpunkten (siehe Abschnitt 4.1.3) zugeordnet. Endpunkte aus Studien, die keinem vordefinierten Endpunkt gemäß Abschnitt 4.1.3 zugeordnet werden konnten, wurden als nicht patientenrelevant angesehen und daher in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Die berücksichtigten patientenrelevanten Endpunkte sind in Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 14: Operationalisierung der Zielgrößen in den Einzelstudien

Patientenrelevante Endpunkte der Nutzenbewertung	**Operationalisierung der Zielgrößen in den Studien**[a]
Remission	▪ ACR 100 ▪ ACR Remission ▪ DAS 28 (CRP)[b] < 2,6, DAS 28 (BSG)[c] < 2,6 ▪ Pinals-Kriterien
Symptomatik der rheumatoiden Arthritis (insbesondere Schmerz, Fatigue, Morgensteifigkeit)	▪ schmerzhafte / empfindliche Gelenke[d] ▪ geschwollene Gelenke ▪ Schmerz (VAS) ▪ globale Erhebung der Krankheitsaktivität durch den Patienten ▪ allgemeiner Gesundheitszustand des Patienten (VAS) ▪ Morgensteifigkeit ▪ Fatigue (FACIT-F, VAS, FAS) ▪ Schlafqualität (MOS-Schlaf-Fragebogen)
Strukturelle Gelenkveränderungen (wie Deformitäten, Versteifungen, Kontrakturen)	Es konnten keine Zielgrößen der eingeschlossenen Studien diesem patientenrelevanten Endpunkt zugeordnet werden.
Körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens	▪ HAQ ▪ HAQ-DI ▪ mHAQ ▪ MDHAQ
Soziales Funktionsniveau (Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben)	▪ WPAI ▪ Fragen zum Arbeitsausfall, zur Arbeitsfähigkeit und zur Leistungsfähigkeit

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Operationalisierung der Zielgrößen in den Einzelstudien (Fortsetzung)

Patientenrelevante Endpunkte der Nutzenbewertung	**Operationalisierung der Zielgrößen in den Studien**[a]
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	▪ SF-36 ▪ SF-12 ▪ EQ-5D ▪ HUI
Gesamtmortalität	Todesfälle
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	▪ Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ▪ Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ▪ Gesamtrate Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse ▪ Gesamtrate Infektionen ▪ Gesamtrate schwerwiegender Infektionen
a: Beschreibung der Instrument siehe Anhang E b: DAS 28 unter Verwendung des Entzündungsparameters CRP. Im vorliegenden Bericht wird in den Ergebnistabellen vermerkt, welcher Entzündungsparameter verwendet wurde. c: DAS 28 unter Verwendung des Entzündungsparameters BSG. Im vorliegenden Bericht wird in den Ergebnistabellen vermerkt, welcher Entzündungsparameter verwendet wurde. d: im weiteren Verlauf des vorliegenden Berichts als „schmerzhaft“ benannt ACR: American College of Rheumatology, DAS: Disease Activity Score, EQ-5D: EuroQuol-5D, FACIT-F: Funtcional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue, FAS: Fatigue Assessment Scale, HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index, HUI: Health Utility Index, mHAQ: modified Health Assessment Questionnaire, MDHAQ: multidimensionaler Health Assessment Questionnaire, MOS: Medical Outcomes Study, SF: Health Survey Short Form, VAS: visuelle Analogskala, WPAI: Work Productivity and Activity Impairment	

In bestimmten Fällen wurden einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt bzw. nicht in die Nutzenbewertung einbezogen. Dies traf insbesondere zu, wenn viele Patienten nicht in der Auswertung enthalten waren. Ergebnisse flossen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basierten, das heißt, wenn der Anteil der Patienten ohne jegliche Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) größer als 30 % war. In der Literatur werden zum Teil bereits Nichtberücksichtigungsanteile größer als 20 Prozentpunkte als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [45].

Ausnahmen von dieser Regel konnten zum Beispiel dann gemacht werden, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [46].

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

Projektspezifisch wurde zudem in Situationen, in denen ausschließlich Teilpopulationen aus eingeschlossenen Studien für den vorliegenden Bericht relevant waren (siehe Abschnitt 4.1.8),

diese für die vorliegende Nutzenbewertung als die relevante Studienpopulation dargestellt. Das bedeutet, dass ausschließlich für diese Population sowohl Populationscharakteristika und Ergebnisse dargestellt wurden. Lagen für diese Population keine Daten vor, wurde dies als „keine Angabe“ dargestellt, auch wenn es Angaben für die nicht relevante Gesamtpopulation gab.

Der Aufbau des vorliegenden Berichts folgte der alphabetischen Reihenfolge der Wirkstoffe. Pro Wirkstoff wurden die Ergebnisse aller Endpunkte beschrieben, bevor die Ergebnisse zum nächsten Wirkstoff dargestellt wurden. Die Darstellung von Vergleichen zwischen Prüfinterventionen (Direktvergleiche) erfolgte im Anschluss. Für jeden Wirkstoffabschnitt wurde dieselbe Abfolge der Operationalisierungen der Endpunkte eingehalten, die insgesamt über alle Wirkstoffe hinweg identifiziert wurden.

Für Responderanalysen zum HAQ lagen in den Studien häufig Ergebnisse zu mehreren Schwellenwerten vor. Es konnte für die vorliegende Nutzenbewertung kein primär relevanter Schwellenwert identifiziert werden. Daher wurden Ergebnisse zu sowohl dem validierten Schwellenwert als auch zu üblicherweise verwendeten Schwellenwerten dargestellt. Um dem Problem des multiplen Testens zu begegnen, wurden bei Vorliegen von diskrepanten Ergebnissen zu diesen Schwellenwerten Aussagen zum Nutzen bzw. Zusatznutzen der bDMARDs jeweils ausschließlich auf Basis eines dieser Schwellenwerte abgeleitet. Weiterhin wurden für weitere im vorliegenden Bericht auf diesen Ergebnissen beruhende Analysen (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen) ebenfalls ausschließlich auf Basis eines dieser Schwellenwerte durchgeführt. Dieser Schwellenwert wurde wie folgt festgelegt: Zunächst wurde der Schwellenwert herangezogen, für den aus den meisten Studien Ergebnisse vorlagen. War dies für mehrere Schwellenwerte der Fall, wurde bevorzugt der validierte Schwellenwert 0,22 herangezogen. Lagen zu diesem keine Ergebnisse vor, wurde der Schwellenwert gewählt, der am nächsten zu 0,22 lag.

Wurde aus den Ergebnissen weder ein Anhaltspunkt noch ein Hinweis noch ein Beleg abgeleitet, erfolgte die Aussage, dass sich kein Beleg ergab.

4.4.2 Meta-Analyse

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar waren, wurden die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst. Für die statistische Auswertung wurden primär die Ergebnisse aus Intention-to-Treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben waren, verwendet. Die Meta-Analysen erfolgten in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [47]. In begründeten Ausnahmefällen hätten Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden können. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorlagen, wurden diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt.

Für kontinuierliche Variablen wurde die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen wurden Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratios durchgeführt. In begründeten Ausnahmefällen hätten auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen können. Bei kategorialen Variablen wurde ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und von den verfügbaren Daten verwendet [48].

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien wurden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend erfolgte die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [49]. War die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ($p \geq 0{,}2$ für Heterogenitätstest), wurde der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität hätten die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden können. Außerdem sollte untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählten methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.4.3) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.4.4).

Meta-Analysen wurden im vorliegenden Bericht jeweils im Anschluss an die Ergebnisse zum Endpunkt dargestellt, auf den sie sich bezogen.

4.4.3 Sensitivitätsanalyse

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

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

Auf Endpunktebene wurde das Verzerrungspotenzial als hoch bewertet, falls bedeutsame Unterschiede (≥ 10 Prozentpunkte) bei den Raten der Patienten vorlagen, die wegen fehlender Wirksamkeit die Therapie abgebrochen bzw. eine Therapieanpassung erhalten hatten (im folgenden Abschnitt als Therapieabbrecher bezeichnet). Sofern das Verzerrungspotenzial im vorliegenden Bericht allein wegen dieser Aspekte als hoch eingeschätzt wurde und die fehlenden Beobachtungen der betroffenen Patienten entweder nicht oder durch LOCF ersetzt wurden, wurden die folgenden Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

- Für Responderanalysen (Endpunkte körperlicher Funktionsstatus [HAQ] und Morgensteifigkeit) wurde davon ausgegangen, dass Patienten mit Therapieabbruch bis zum Abbruchzeitpunkt das Zielkriterium nicht erreichten. Es wurde weiterhin angenommen, dass diese Patienten in beiden Gruppen das Zielkriterium bis zum Studienende mit einer Wahrscheinlichkeit erreicht hätten, die der Responderrate in der Kontrollgruppe (unter Ausschluss der Therapieabbrecher) entspricht. Unter Annahme dieser Rate wurde die Anzahl zusätzlicher Responder unter den Therapieabbrechern der Interventions- und Kontrollgruppe bestimmt und zu den beobachteten Häufigkeiten addiert. Dadurch, dass für die Therapieabbrecher in beiden Behandlungsgruppen gleiche Responderraten angenommen werden, wird der beobachtete Effektschätzer (Odds Ratio) „betragsmäßig“ kleiner. Das Szenario war damit konservativ.
- Im Fall stetiger Endpunkte (wie schmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke, Schmerz) wurden Sensitivitätsanalysen nur durchgeführt, wenn in beiden Behandlungsgruppen im Mittel eine Verbesserung beobachtet wurde. Falls Therapieabbrecher mit durch LOCF ersetzten Werten in die Analyse eingingen, kann dies dann zu einer betragsmäßigen Überschätzung des Behandlungseffekts führen. Das Ausmaß des Überschätzens hängt von den tatsächlichen Verläufen des Endpunkts ab, die in der Regel jedoch nicht bekannt sind.

  Für den vorliegenden Bericht wurde angenommen, dass ein Therapieabbrecher über den gesamten Studienverlauf keine Verbesserung (Veränderung = 0) erfahren hatte, was die restriktivste Annahme unter der Bedingung darstellt, dass keine Verschlechterung erfolgt. Weiterhin wurde davon ausgegangen, dass gleiche Anteile von Therapieabbrechern in Interventions- und Kontrollgruppe keinen Einfluss auf den geschätzten Behandlungseffekt hatten, ihr jeweiliger verzerrender Einfluss sich also gegenseitig aufhebt. Damit war lediglich die zwischen den Gruppen differenzielle Rate der Therapieabbrecher bedeutsam. Je größer dieser differenzielle Anteil der Therapieabbrecher in der Kontrollgruppe war, desto geringer fiel unter den obigen Annahmen die Verbesserung in dieser Gruppe aus und desto größer wurde der geschätzte Effekt als Differenz der Änderungen von Interventions- und Kontrollgruppe. Die beobachtete Änderung in der Kontrollgruppe zu Studienende konnte als gewichteter Mittelwert aus den Änderungen der Patienten ohne Verbesserung (Therapieabbrechern) und den Änderungen der Patienten, die die Studie bis zum Ende nicht verlassen haben, angesehen werden. Aus diesen Angaben konnte eine theoretische Verbesserung für die Kontrollgruppe berechnet werden unter der Annahme, dass alle Patienten eine mittlere Verbesserung erfahren hätten wie die Patienten ohne Therapieabbruch. Diese theoretische Verbesserung war betragsmäßig größer als die eigentliche in der Kontrollgruppe beobachtete, sodass ein daraus abgeleiteter Effektschätzer (als Differenz der Änderungen in Interventions- und Kontrollgruppe) betragsmäßig kleiner und somit konservativ war. Als Standardfehler dieses Schätzers wurde der beobachtete Standardfehler verwendet.

  In dem denkbaren Fall, dass der differenzielle Anteil der Therapieabbrecher nicht nur keine Verbesserung, sondern sogar eine Verschlechterung hinsichtlich eines jeweiligen Endpunkts im Studienverlauf erfahren hätte, wäre der berichtete Effektschätzer bereits

konservativ. Die oben genannten Sensivititätsanalysen würden in diesem Fall eine noch konservativere Schätzung liefern und wurden deshalb nicht durchgeführt.

In dem Fall, dass in der Kontrollgruppe tatsächlich eine Verschlechterung beobachtet wurde, erfolgte keine Sensitivitätsanalyse, da dann der Effekt eher unter- als überschätzt wird, der Effektschätzer also nicht zu Gunsten der Verumtherapie verzerrt wäre.

- Für unerwünschte Ereignisse wurde für den vorliegenden Bericht (wie bei den oben genannten Analysen für die Responderanalysen zu den Endpunkten körperlicher Funktionsstatus [HAQ] und Morgensteifigkeit) für den differenziellen Anteil der Abbrecher in der Kontrollgruppe davon ausgegangen, dass die zugehörigen Patienten bis zum Zeitpunkt des Studienabbruches kein Ereignis aufwiesen. Dies ist zwar eine starke Annahme im Vergleich zu den Annahmen der oben beschriebenen Responderanalysen, allerdings waren den Studien in der Regel keine Informationen der Art zu entnehmen, wonach die Anzahl der unerwünschten Ereignisse bei Therapieabbrechern hätte bestimmt werden können. Es wurde weiterhin angenommen, dass bei diesen Patienten mit Therapieabbruch bis zum Studienende ein Ereignis beobachtet worden wäre mit einer Wahrscheinlichkeit, die der Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse in der Interventionsgruppe (unter Ausschluss der Therapieabbrecher) entspricht. Diese Annahme ist hinsichtlich der betragsmäßigen Größe des Effektschätzers konservativ. Im Gegensatz zu den Sensitivitätsanalysen, die bei Responderanalysen für die obengenannten Endpunkte durchgeführt wurden, wurden bei unerwünschten Ereignissen für den in beiden Gruppen gleichen Anteil an Therapieabbrechern (Sockelanteil) keine weiteren Ereignisse berechnet. Hierauf wurde verzichtet, da bei nicht erfüllter Voraussetzung, dass Therapieabbrecher kein unerwünschtes Ereignis erlitten hatten, Doppelzählungen von Ereignissen für die betreffenden Patienten möglich wären. Dieses Risiko wurde verringert, indem nur für den differenziellen Anteil weitere Ereignisse berechnet wurden.

Sofern der Effektschätzer aus einer solchen Sensititivätsanalyse (bzw. ein Schätzer aus einer Meta-Analyse auf Grundlage von Sensitivitätsanalysen für die jeweiligen Studien) weiterhin statistisch signifikant war, wurde der Effekt als robust bezeichnet und davon ausgegangen, dass das Vorhandensein des Effekts nicht durch das hohe Verzerrungspotenzial begründet war. Demzufolge wurde die Gesamtaussage zum (Zusatz-)Nutzen oder (geringeren / höheren) Schaden (Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt) in diesem Fall nicht herabgesetzt.

In einigen Meta-Analysen zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität zwischen den Studien, wobei die Ergebnisse der Einzelstudien zwar teilweise statistisch signifikant waren und ein Großteil der Studien die gleiche Effektrichtung zeigte, die Datenlage aber nicht ausreichte, einen Beleg abzuleiten. War kein Faktor identifizierbar, durch den die Heterogenität zu erklären gewesen wäre, wurde in diesen Situationen nicht direkt eine Aussage zum Nutzen abgeleitet. Dann wurde zunächst untersucht, ob eine „betragsmäßige“ Verkleinerung von Effektschätzern zu einer homogenen Situation führte, in der ein Gesamtschätzer statistisch signifikant war. Im Fall binärer Endpunkte wurde der beobachtete Effekt einer Studie verschoben, indem für die Behandlungsgruppe mit der geringeren Ereignishäufigkeit

zusätzliche Ereignisse angenommen wurden. Im Fall stetiger Endpunkte wurde die Mittelwertdifferenz betragsmäßig verringert unter Beibehaltung des Standardfehlers des ursprünglichen Effektschätzers. Dies stellt in beiden Fällen eine Verschiebung des jeweiligen Effekts in Richtung eines Nulleffekts dar und ist damit konservativ hinsichtlich des Nachweises eines Effekts. Sofern sich eine derartige hypothetische Situation so konstruieren ließ, dass die Effektschätzer homogen waren und ein gemeinsamer Schätzer statistisch signifikant war, wurde dieses Ergebnis zur Ableitung einer Aussage zum Nutzen verwendet. Ergab sich keine Situation, in der der gepoolte Effekt statistisch signifikant war, wurden die beobachteten Ergebnisse ohne Durchführung der Verschiebung des Effekts interpretiert.

4.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

- Geschlecht
- Alter
- Art der Vorbehandlung

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

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

Subgruppenanalysen wurden jeweils am Ende des Ergebnisabschnitts eines Wirkstoffs beschrieben.

4.5 Änderungen der Methodik

Änderungen der Methodik im Vergleich zum Berichtsplan

- Das in Abschnitt 4.4 des Berichtsplans [38] beschriebene Vorgehen zur Bewertung der Relevanz von Gruppenunterschieden wurde in der vorliegenden Bewertung gemäß den am 23.09.2011 veröffentlichten Allgemeinen Methoden 4.0 [39] des IQWiG angepasst (siehe hierzu auch 3.2). Das geplante Vorgehen zur Wahl einer anderen Irrelevanzschwelle als 0,2 standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) in Abhängigkeit von einem validierten Minimal Important Difference (MID) entfiel dabei.

Darüber hinaus waren im Lauf der Bearbeitung des Projekts teilweise Konkretisierungen bzw. Ergänzungen des Vorgehens bei der Nutzenbewertung im Vergleich zu der im Berichtsplan dargestellten Methodik erforderlich, die keine Änderungen der Methodik darstellten. Insbesondere sei dabei hingewiesen auf:

- In Abschnitt 4.2.3 wurde die Selektion relevanter Studien aus sonstigen Quellen konkretisiert.
- In Abschnitt 4.4.3 wurde die Beschreibung von Sensitivitätsanalysen konkretisiert, wenn große Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Anteile von Patienten mit Therapieanpassung bzw. Studienabbruch aufgrund fehlender Wirksamkeit vorlagen.

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

5.1.1 Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche nach Studien in den bibliografischen Datenbanken und des Literaturscreenings gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss.

Nach Ausschluss von 3226 Duplikaten ergab sich eine Gesamtzahl von 5930 zu screenender Treffer. Von diesen wurden 3642 Treffer als nicht themenrelevant (minimale Einschlusskriterien verletzt) ausgeschlossen. Damit verblieben 2288 Dokumente zum Thema. Von diesen verletzten 2109 Dokumente die detaillierten Kriterien für den Studieneinschluss (siehe Tabelle 13) und waren somit für die Bewertung nicht relevant. Die entsprechenden Zitate finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang B. Bei weiteren 113 Dokumenten zum Thema handelte es sich um relevante systematische Übersichten, die auf weitere relevante Studien hin gescreent wurden (siehe Abschnitt 5.1.2.1). Insgesamt wurden somit 66 relevante Publikationen identifiziert. Diese waren 24 relevanten Studien zuzuordnen.

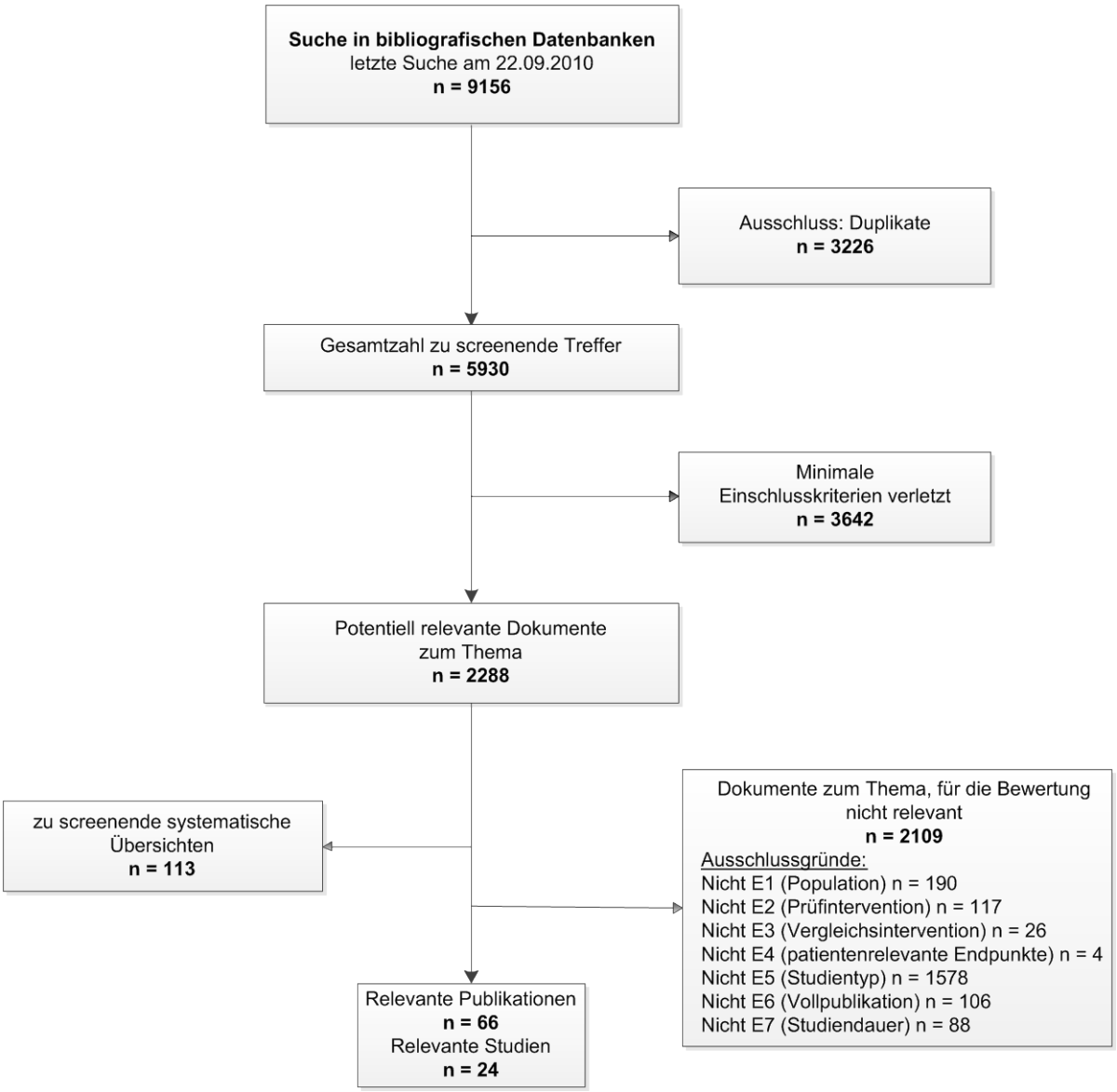


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings

Unter den 106 Zitaten, die mit „Nicht E6“ ausgeschlossen wurden, befanden sich 64 Abstractpublikationen, die identifizierten Studien zugeordnet werden konnten.

2 weitere Referenzen [50,51], die strukturierte Abstracts darstellten und mit „nicht E6“ ausgeschlossen wurden, wiesen jeweils auf einen Health-Technology-Assessment(HTA)-Bericht hin, der aus Kostengründen nicht bestellt wurde.

5.1.2 Weitere publizierte und nicht publizierte Studien

5.1.2.1 Systematische Übersichten

Im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche wurden 113 relevante systematische Übersichten identifiziert (siehe Anhang C). Deren Sichtung ergab keine weitere relevante Publikation bzw. keine Studie, die nicht über andere Rechercheschritte identifiziert wurden.

Darüber hinaus wurden 6 systematische Übersichten gesichtet, die im Verlauf des Projekts durch Handsuche gefunden wurden (siehe Anhang C: Darstellung im Anschluss an die Referenzen aus der bibliografischen Recherche). Auch deren Sichtung ergab keine weitere relevante Publikation bzw. keine Studie, die nicht über andere Rechercheschritte identifiziert wurde.

5.1.2.2 Studienregister

Durch die Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien in den in Abschnitt 4.2.2.2 genannten öffentlich zugänglichen Studienregistern wurden die folgenden relevanten Studien identifiziert:

Abatacept

Tabelle 15: In Studienregistern identifizierte relevante Studien zu Abatacept

Studienregister-ID	Studie	Studienregister	Ergebnisbericht im Studienregister vorhanden
NCT00048932	IM101031 (ASSURE)	Herstellerregister von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KG Clinical Trials.gov [52] Clinical Study Results[a]	ja [53][a]
NCT00095147	IM101043 (ATTEST)	Herstellerregister von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KG Clinical Trials.gov [54] Clinical Study Results[a]	ja [55][a]
NCT00345748	IM101071	Herstellerregister von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KG Clinical Trials.gov [56] Clinical Study Results[a]	ja [57][a]
NCT00162266	IM101100	Herstellerregister von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KG Clinical Trials.gov [58] Clinical Study Results[a]	ja [59][a]
NCT00048568	IM101102 (AIM)	Herstellerregister von Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KG Clinical Trials.gov [60] Clinical Study Results[a]	ja [61][a]
a: Das Studienregister www.clinicalstudyresults.org ist nicht mehr erreichbar.			

Insgesamt wurden 5 relevante Studien über die Suche in den Studienregistern identifiziert. Für alle Studien lagen Informationen aus Ergebnisberichten vor. Es wurde eine weitere relevante Studie identifiziert, die nicht über die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (siehe Tabelle 35).

Adalimumab

Tabelle 16: In Studienregistern identifizierte relevante Studien zu Adalimumab

Studienregister-ID	Studie	Studienregister	Ergebnisbericht im Studienregister vorhanden
NCT00195702	DE019	Clinical Trials.gov [62]	nein
NCT00235859	M02-556	Clinical Trials.gov [63]	nein

Insgesamt wurden 2 relevante Studien über die Suche in den Studienregistern identifiziert. Für keine Studie lagen Informationen aus Ergebnisberichten vor. Es wurde keine weitere relevante Studie identifiziert, die nicht über die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde.

Tabelle 17: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz zu Adalimumab

Studienregister-ID	Studie	Studienregister	Ergebnisbericht im Studienregister vorhanden
JPRN-UMIN000003880	Randomised Efficacy And Discontinuation Study of Etanercept and Adalimumab (RED SEA)	ICTRP Search Portal [64][a]	nein
ISRCTN95861172	Keine Angabe	ICTRP Search Portal [65]	nein
a: Zitat des Originalregisters, das über das Metaregister ICTRP identifiziert wurde. ICTRP: International clinical trials registry platform			

Für 2 Studien konnte die Relevanz nicht abschließend geklärt werden und es wurden Autorenanfragen gestellt (siehe Abschnitt 5.1.3).

Certolizumab pegol

Tabelle 18: In Studienregistern identifizierte relevante Studien zu Certolizumab pegol

Studienregister-ID	Studie	Studienregister	Ergebnisbericht im Studienregister vorhanden
NCT00152386	CDP870-027 (RAPID 1)	Clinical Study Results[a] Clinical Trials.gov [66] UCB Inc. Atlanta	ja [67][a]
NCT00160602	CDP870-050 (RAPID 2)	Clinical Study Results[a] Clinical Trials.gov [68] UCB Inc. Atlanta	ja [69][a]
a: Das Studienregister www.clinicalstudyresults.org ist nicht mehr erreichbar.			

Insgesamt wurden 2 relevante Studien über die Suche in den Studienregistern identifiziert. Für alle Studien lagen Informationen aus Ergebnisberichten vor. Es wurde keine weitere relevante Studie identifiziert, die nicht über die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde.

Tabelle 19: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz zu Certolizumab pegol

Studienregister-ID	Studie	Studienregister	Ergebnisbericht im Studienregister vorhanden
NCT00791999	CDP870-275-08-001	Clinical Trials.gov [70]	nein

Für eine Studie konnte die Relevanz nicht abschließend geklärt werden und es wurde eine Autorenanfrage gestellt (siehe Abschnitt 5.1.3).

Etanercept

Tabelle 20: In Studienregistern identifizierte relevante Studien zu Etanercept

Studienregister-ID	Studie	Studienregister	Ergebnisbericht im Studienregister vorhanden
NCT00393471	0881A1-308 (TEMPO)	Clinical Study Results[a] Clinical Trials.gov [71]	nein
a: Das Studienregister www.clinicalstudyresults.org ist nicht mehr erreichbar.			

Für die Studie 0881X1-4437 (Studienregister ID NCT00706797) [72] wurden vom Hersteller Unterlagen bereitgestellt. Die Studie wurde frühzeitig abgebrochen. Ein Grund dafür ging aus den Herstellerunterlagen nicht hervor. Aufgrund des Studiendesigns wäre die Studie für die vorliegende Nutzenbewertung potenziell relevant gewesen, aber erfüllte durch den frühzeitigen Abbruch die geforderte Studiendauer nicht. Außer den Patientencharakteristika

und Angaben zum Patientenfluss enthielt der Eintrag im Studienregister keine weiteren Angaben.

Insgesamt wurde eine relevante Studie über die Suche in den Studienregistern identifiziert. Für die Studie lagen keine Informationen aus Ergebnisberichten vor. Es wurde keine weitere relevante Studie identifiziert, die nicht über die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde.

Tabelle 21: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz zu Etanercept

Studienregister-ID	Studie	Studienregister	Ergebnisbericht im Studienregister vorhanden
NCT00259610	Treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis (TEAR)	Clinical Trials.gov [73]	nein
NCT00520572[a]	Keine Angabe	Clinical Trials.gov [74]	nein[b]
JPRN-UMIN000003880[c]	Randomised Efficacy And Discontinuation Study of Etanercept and Adalimumab (RED SEA)	ICTRP Search Portal [64][a]	nein
a: siehe hierzu Abschnitt 5.1.2.4 b: ausschließlich Angaben zum Patientenfluss und Patientencharakteristika c: siehe Darstellung in Tabelle 17, auch hier wurde diese Studie bereits aufgeführt.			

Für 3 Studien konnte die Relevanz nicht abschließend geklärt werden. Für die Studien mit den Studienregister-ID NCT00259610 und JPRN-UMIN000003880 wurden Autorenanfragen gestellt (siehe Abschnitt 5.1.3). Für die Studie mit der Studienregister-ID NCT00520572 wurde der Hersteller AstraZeneca GmbH kontaktiert (siehe Abschnitt 5.1.2.4) Golimumab.

Tabelle 22: In Studienregistern identifizierte relevante Studien zu Golimumab

Studienregister-ID	Studie	Studienregister	Ergebnisbericht im Studienregister vorhanden
NCT00264550	C0524T06 (GO-FORWARD)	Clinical Trials.gov [75]	nein
NCT00727987	JNS012-JPN-03	Clinical Trials.gov [76]	nein

Insgesamt wurden 2 relevante Studien über die Suche in den Studienregistern identifiziert. Für keine der Studien lagen Informationen aus Ergebnisberichten vor. Es wurde eine weitere relevante Studie identifiziert, die nicht über die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (siehe Tabelle 40).

Infliximab

Tabelle 23: In Studienregistern identifizierte relevante Studien zu Infliximab

Studienregister-ID	Studie	Studienregister	Ergebnisbericht im Studienregister vorhanden
NCT00269867	C0168T22 (ATTRACT)	Clinical Trials.gov [77]	nein
ISRCTN39045408 NCT00764725	P03013 (SWEFOT)	ICTRP Search Portal [78] Clinical Trials.gov [79]	nein
ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal			

Eine über die Suche in Studienregistern identifizierte Studie, die ebenfalls vom Hersteller genannt, aber nicht von ihm gesponsert wurde, wurde frühzeitig abgebrochen (Studienname: P04644; Studienregister ID NCT00521924) [80]). Der Grund für den frühzeitigen Studienabbruch war, dass die Fallzahl nicht erreicht wurde. Aus den Angaben im Studienregister ging hervor, dass lediglich 8 Patienten eingeschlossen, aber keine Patienten ausgewertet wurden. Aufgrund des Studiendesigns wäre sie für die vorliegende Nutzenbewertung potenziell relevant gewesen.

Insgesamt wurden 2 relevante Studien über die Suche in den Studienregistern identifiziert. Für keine der Studien lagen Informationen aus Ergebnisberichten vor. Es wurde keine weitere relevante Studie identifiziert, die nicht über die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde.

Tabelle 24: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz zu Infliximab

Studienregister-ID	Studie	Studienregister	Ergebnisbericht im Studienregister vorhanden
NCT00006292	00-AR-0220	Clinical Trials.gov [81]	nein

Für eine Studie konnte die Relevanz nicht abschließend geklärt werden und es wurde eine Autorenfrage gestellt (siehe Abschnitt 5.1.3).Rituximab

Tabelle 25: In Studienregistern identifizierte relevante Studien zu Rituximab

Studienregister-ID	Studie	Studienregister	Ergebnisbericht im Studienregister vorhanden
Keine Angabe	WA17042 (REFLEX)	Herstellerregister Roche Pharma AG	ja [82]
NCT00266227	U3384g (SUNRISE)	Clinical Trials.gov [83]	nein[a]
a: ausschließlich Angaben zum Patientenfluss und Patientencharakteristika			

Insgesamt wurden 2 relevante Studien über die Suche in den Studienregistern identifiziert. Für eine Studie lagen Informationen aus einem Ergebnisbericht vor. Es wurde keine weitere relevante Studie identifiziert, die nicht über die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde.

Tabelle 26: In Studienregistern identifizierte Studien unklarer Relevanz zu Rituximab

Studienregister-ID	Studie	Studienregister	Ergebnisbericht im Studienregister vorhanden
SLCTR/2008/008	LORRA	ICTRP Search Portal [84]	nein
ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform Search Portal			

Für eine Studie konnte die Relevanz nicht abschließend geklärt werden und es wurde eine Autorenanfrage gestellt (siehe Abschnitt 5.1.3).

Tabelle 27: In Studienregistern identifizierte relevante Studien zu Tocilizumab

Studienregister-ID	Studie	Studienregister	Ergebnisbericht im Studienregister vorhanden
NCT00531817	ML21136 (ROSE)	Herstellerregister Roche Pharma AG Clinical Trials.gov [85]	ja [86]
NCT00106548	WA17822 (OPTION)	Herstellerregister Roche Pharma AG [87] Clinical Trials.gov [88]	nein
Keine Angabe	WA17823 (LITHE)	Herstellerregister Roche Pharma AG [89]	nein
NCT00106522	WA18062 (RADIATE)	Herstellerregister Roche Pharma AG [90] Clinical Trials.gov [91]	nein
NCT00106574	WA18063 (TOWARD)	Herstellerregister Roche Pharma AG [92] Clinical Trials.gov [93]	nein

Insgesamt wurden 5 relevante Studien über die Suche in den Studienregistern identifiziert. Für eine Studie lagen Informationen aus einem Ergebnisbericht vor. Es wurden 2 weitere relevante Studien identifiziert, die nicht über die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurden (siehe Tabelle 43).

Insgesamt wurden für laufende Studien keine Autorenanfragen gestellt.

5.1.2.3 Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen

Abatacept

Auf der Website der EMA wurden zum Wirkstoff Abatacept für den vorliegenden Bericht folgende öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen identifiziert:

- Scientific Discussion [94]
- Scientific Discussion – Variation vom 21.05.2010 [95]

Auf der Website der FDA wurden zum Wirkstoff Abatacept für den vorliegenden Bericht folgende öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen identifiziert:

- Zum Zulassungsantrag FDA Application No.: BLA 125118: medical review (Veröffentlichungsdatum 23.12.2005) [96]
- Zum Zulassungsantrag FDA Application No.: BLA 125118: statistical review (Veröffentlichungsdatum 23.12.2005) [97]

In diesen Dokumenten fanden sich keine weiteren relevanten Studien, die nicht über andere Rechercheschritte identifiziert werden konnten.

Adalimumab

Auf der Website der EMA wurden zum Wirkstoff Adalimumab für den vorliegenden Bericht folgende öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen identifiziert:

- Scientific Discussion von 2004 [98]
- Scientific Discussion – Variation vom 22.04.2004 [99]
- Scientific Discussion – Variation vom 23.06.2005 [100]

Auf der Website der FDA wurden zum Wirkstoff Adalimumab für den vorliegenden Bericht folgende öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen identifiziert:

- Zum Zulassungsantrag FDA Application No.: 125057/0: clinical review, part 5 (Veröffentlichungsdatum 31.12.2002) [101]
- Zum Zulassungsantrag FDA Application No.: 125057/0: statistical review(s) (Veröffentlichungsdatum 31.12.2002) [102]

In diesen Dokumenten fanden sich keine weiteren relevanten Studien, die nicht über andere Rechercheschritte identifiziert werden konnten.

Anakinra

Auf der Website der EMA wurden zum Wirkstoff Anakinra für den vorliegenden Bericht folgende öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlage identifiziert:

- Scientific Discussion von 2004 [103]

Auf der Website der FDA wurden zum Wirkstoff Anakinra für den vorliegenden Bericht folgende öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlage identifiziert:

- Zum Zulassungsantrag FDA Application No.: 103950/0: medical review(s) (Veröffentlichungsdatum 14.11.2001) [104]
- Zum Zulassungsantrag FDA Application No.: 103950/0: statistical review(s) (Veröffentlichungsdatum 14.11.2001) [105]

In diesen Dokumenten fanden sich keine weiteren relevanten Studien, die nicht über andere Rechercheschritte identifiziert werden konnten.

Certolizumab pegol

Auf der Website der EMA wurden zum Wirkstoff Certolizumab pegol für den vorliegenden Bericht folgende öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen identifiziert:

- Public assessment report von 2009 [106]

Auf der Website der FDA wurden zum Wirkstoff Certolizumab pegol für den vorliegenden Bericht keine öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen identifiziert.

In diesen Dokumenten fanden sich keine weiteren relevanten Studien, die nicht über andere Rechercheschritte identifiziert werden konnten.

Etanercept

Auf der Website der EMA wurden zum Wirkstoff Etanercept für den vorliegenden Bericht folgende öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlage identifiziert:

- Scientific Discussion von 2004 [107]
- Scientific Discussion – Variation EMEA/H/C/262/X/47 vom 20.01.2005 [108]

Auf der Website der FDA wurden zum Wirkstoff Etanercept für den vorliegenden Bericht folgende öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlage identifiziert:

- Zum Zulassungsantrag FDA Application No.: No. BLA #98-0286/0: clinical review (Veröffentlichungsdatum 01.12.1998) [109]
- Zum Zulassungsantrag FDA Application No.: BLA #98-0286/0: statistical review (Veröffentlichungsdatum 21.10.1998) [110]
- Zum Zulassungsantrag FDA Application No.: 103795/S-5097: NDA review (Veröffentlichungsdatum 24.07.2003) [111]

In diesen Dokumenten fanden sich keine weiteren relevanten Studien, die nicht über andere Rechercheschritte identifiziert werden konnten.

Golimumab

Auf der Website der EMA wurden zum Wirkstoff Golimumab für den vorliegenden Bericht folgende öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen identifiziert:

- Public assessment report von 2009 [112]

Auf der Website der FDA wurden zum Golimumab für den vorliegenden Bericht folgende öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen identifiziert:

- Zum Zulassungsantrag FDA Application No.: 125289: medical review(s), part 1 bis part 9 (Veröffentlichungsdatum 24.04.2009) [113]
- Zum Zulassungsantrag FDA Application No.: 125289: statistical review(s), part 1 und part 2 (Veröffentlichungsdatum 05.06.2009) [114]

In diesen Dokumenten fanden sich keine weiteren relevanten Studien, die nicht über andere Rechercheschritte identifiziert werden konnten.

Infliximab

Auf der Website der EMA wurden zum Wirkstoff Infliximab für den vorliegenden Bericht folgende öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen identifiziert:

- Scientific Discussion von 2005 [115]

Auf der Website der FDA wurden zum Wirkstoff Infliximab für den vorliegenden Bericht folgende öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen identifiziert:

- Zum Zulassungsantrag FDA Application No.: BLA #99-0128: medical review (Veröffentlichungsdatum 22.10.1999) [116]
- Zum Zulassungsantrag FDA Application No.: BLA #99-0128: statistical review (Veröffentlichungsdatum 23.09.1999) [117]

In diesen Dokumenten fanden sich keine weiteren relevanten Studien, die nicht über andere Rechercheschritte identifiziert werden konnten.

Rituximab

Auf der Website der EMA wurden zum Wirkstoff Rituximab für den vorliegenden Bericht folgende öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen identifiziert:

- Scientific Discussion vom 01.01.2005 [118]
- Assessement report – Variation H-C-259-II-39 von 2006 [119]

Auf der Website der FDA wurden zum Wirkstoff Rituximab für den vorliegenden Bericht keine öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen identifiziert.

In diesen Dokumenten fanden sich keine weiteren relevanten Studien, die nicht über andere Rechercheschritte identifiziert werden konnten.

Tocilizumab

Auf der Website der EMA wurden zum Wirkstoff Tocilizumab für den vorliegenden Bericht folgende öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen identifiziert:

- Public assessment report von 2009 [120]
- Scientific Discussion – Variation EMEA/H/C/955/II/15 vom 23.04.2010 [121]

Auf der Website der FDA wurden zum Tocilizumab für den vorliegenden Bericht folgende öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen identifiziert:

- Zum Zulassungsantrag FDA Application No.: 125276: medical review(s) (Veröffentlichungsdatum 08.01.2010) [122]
- Zum Zulassungsantrag FDA Application No.: 125276: medical review(s) (Veröffentlichungsdatum 08.01.2010) [123]

In diesen Dokumenten fanden sich keine weiteren relevanten Studien, die nicht über andere Rechercheschritte identifiziert werden konnten.

5.1.2.4 Herstellerunterlagen

Von den in Abschnitt 4.2.2.4 genannten Herstellern unterschrieben Abott GmbH & Co. KG, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KG, MSD SHARP & DOHME GmbH, Pfizer Pharma GmbH, Roche Pharma AG, Swedish Orphan Biovitrum GmbH und UCB GmbH die Vereinbarung zur Regelung zur vollständigen und geregelten Informationsübermittlung. AstraZeneca GmbH unterschrieb diese nicht.

Die nachfolgenden Tabelle 28 bis Tabelle 34 dokumentieren die Studien, die aus den Herstellerunterlagen als relevant identifiziert wurden. Die Darstellung folgt der alphabetischen Reihenfolge der Herstellernamen.

Abott GmbH & Co. KG

Tabelle 28: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen des Unternehmens Abott GmbH & Co. KG

Studie	Verfügbare Dokumente
DE009 (ARMADA)	vollständiger Studienbericht [124]
DE019	vollständiger Studienbericht [125]
DE031 (STAR)	vollständiger Studienbericht [126]
M02-556	vollständiger Studienbericht [127]

Insgesamt wurden 4 Studien zu Adalimumab als relevant eingestuft.

Abott GmbH & Co. KG lieferte unaufgefordert nach Abschluss der Übermittlung vollständiger Studienberichte am 27.01.2012 ergänzende Berechnungen zu bereits vollständig übermittelten Studienberichten. Eine Berücksichtigung der Daten im Vorbericht war aufgrund des fortgeschrittenen Projektablaufs nicht möglich.

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KG

Tabelle 29: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen des Unternehmens Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KG

Studie	Verfügbare Dokumente
IM101031 (ASSURE)	vollständiger Studienbericht [128]
IM101043 (ATTEST)	vollständiger Studienbericht [129]
IM101071	vollständiger Studienbericht [130]
IM101100	vollständiger Studienbericht [131]
IM101102 (AIM)	vollständiger Studienbericht [132]

Insgesamt wurden 5 Studien zu Abatacept als relevant eingestuft.

MSD SHARP & DOHME GmbH

Tabelle 30: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen des Unternehmens MSD SHARP & DOHME GmbH

Studie	Verfügbare Dokumente
Infliximab	
C0168T22 (ATTRACT)	vollständiger Studienbericht [133]
Golimumab	
C0524T06 (GO-FORWARD)	vollständiger Studienbericht [134]
C0524T11 (GO-AFTER)	vollständiger Studienbericht [135]
JNS012-JPN-03	vollständiger Studienbericht [136]

Insgesamt wurden eine Studie zu Infliximab und 3 Studien zu Golimumab als relevant eingestuft.

Pfizer Pharma GmbH

Tabelle 31: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen des Unternehmens Pfizer Pharma GmbH

Studie	Verfügbare Dokumente
16.0014	vollständiger Studienbericht [137]
0881A1-308-EU/AU (TEMPO)	vollständiger Studienbericht [138,139]

Insgesamt wurden 2 Studien zu Etanercept als relevant eingestuft.

Pfizer Pharma GmbH bot nach Abschluss der Übermittlung vollständiger Studienberichte am 14.11.2011 ergänzende Berechnungen zu bereits vollständig übermittelten Studienberichten an. Eine Anforderung bzw. Berücksichtigung der Daten im Vorbericht war aufgrund des fortgeschrittenen Projektablaufs nicht möglich.

Roche Pharma AG

Tabelle 32: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen des Unternehmens Roche Pharma AG

Studie	Verfügbare Dokumente
Rituximab	
WA17042 (REFLEX)	vollständiger Studienbericht [140]
U3384g (SUNRISE)	vollständiger Studienbericht [141]
Tocilizumab	
ML21136 (ROSE)	vollständiger Studienbericht [142]
WA17822 (OPTION)	vollständiger Studienbericht [143]
WA17823 (LITHE)	vollständiger Studienbericht [144]
WA18062 (RADIATE)	vollständiger Studienbericht [145]
WA18063 (TOWARD)	vollständiger Studienbericht [146]

Insgesamt wurden 2 Studien zu Rituximab und 5 Studien zu Tocilizumab als relevant eingestuft.

Roche Pharma GmbH lieferte unaufgefordert nach Abschluss der Übermittlung vollständiger Studienberichte am 21.12.2011 weitere Berechnungen zu bereits vollständig übermittelten Studienberichten. Eine Berücksichtigung der Daten im Vorbericht war aufgrund des fortgeschrittenen Projektablaufs nicht möglich.

Darüber hinaus lieferte Roche Pharma GmbH Dokumente zu 2 Studien (CWP-TCZ301, ML21753) aus dem asiatischen Raum (Südkorea und China), die während der Erstellung des vorliegenden Vorberichts beendet wurden. Wegen notwendiger Übersetzungsarbeiten konnte jeweils die Relevanz für die vorliegende Nutzenbewertung bis zur Fertigstellung des Vorberichts nicht abschließend geklärt werden. Zum Zeitpunkt der Fertigstellung des Vorberichts liefen Anfragen und deren Bearbeitung, sodass der Prozess der Datenübermittlung für die beiden Studien aus dem asiatischen Raum dadurch noch nicht abgeschlossen werden konnte.

Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Tabelle 33: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen des Unternehmens Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Studie	Verfügbare Dokumente
990145	vollständiger Studienbericht [147]
990757	vollständiger Studienbericht [148]

Insgesamt wurden 2 Studien zu Anakinra als relevant eingestuft.

UCB GmbH

Tabelle 34: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen des Unternehmens UCB GmbH

Studie	Verfügbare Dokumente
CDP870-027 (RAPID 1)	vollständiger Studienbericht [149]
CDP870-050 (RAPID 2)	vollständiger Studienbericht [150]

Insgesamt wurden 2 Studien zu Certolizumab pegol als relevant eingestuft.

Generell wurden Dokumente zu Studien, die während des laufenden Verfahrens beendet wurden und vom Hersteller dem Institut übermittelt wurden, auf Relevanz für den vorliegenden Bericht geprüft.

5.1.3 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien

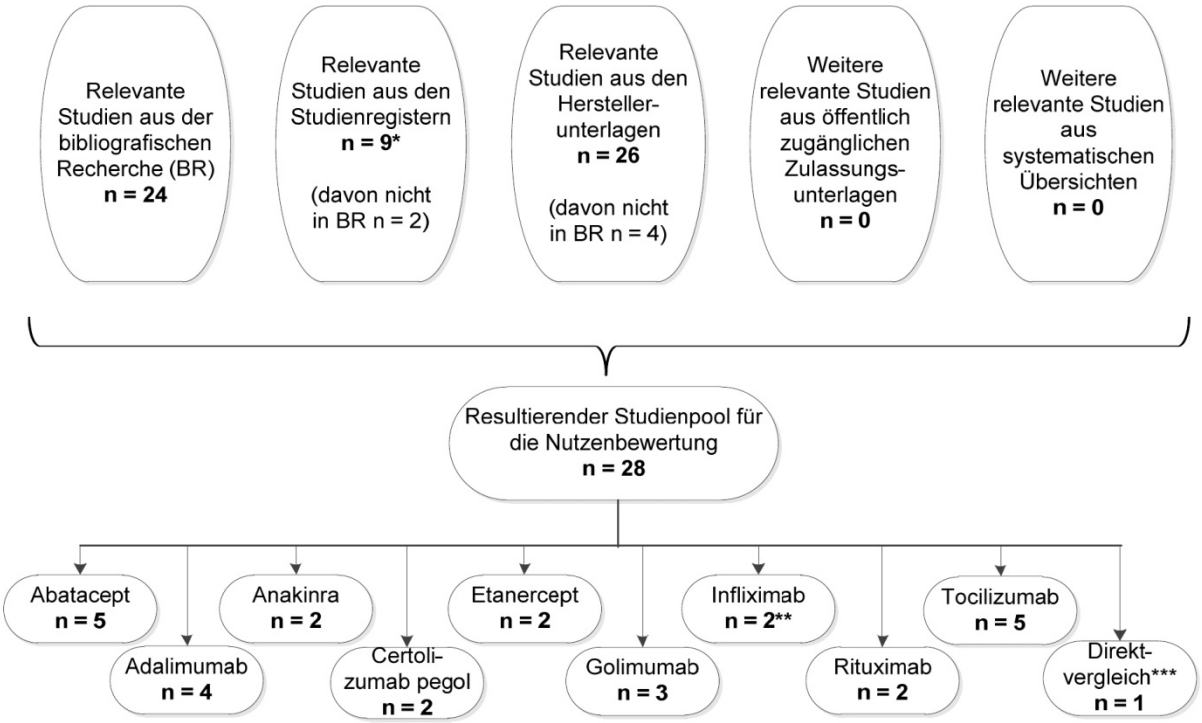
Für die vorliegende Bewertung wurden für 24 Studien Autorenanfragen versendet. Eine Übersicht zu den Autorenanfragen befindet sich in Tabelle 388 in Anhang J. Die Informationen aus den eingegangenen Antworten sind in die Studienbewertung eingeflossen.

5.1.4 Informationen aus der Anhörung

Im Rahmen der Anhörung zum vorläufigen Berichtsplan wurden keine zusätzlichen relevanten Studien genannt.

5.1.5 Resultierender Studienpool

Die nachfolgende Abbildung 2 fasst die Ergebnisse der durchsuchten Quellen zusammen. Für jede Quelle wird die Anzahl der dort als relevant identifizierten Studien dargestellt, wie sie auch in den vorangegangenen Abschnitten beschrieben wurden. Zudem wird dargestellt, wie groß der daraus resultierende Studienpool für die Nutzenbewertung ist.



* 12 weitere Registertreffer konnten relevanten Studien zugeordnet werden, enthielten jedoch keine Ergebnisberichte . Von diesen ließen sich 2 Studien nicht über die bibliografische Recherche identifizieren.
** Davon eine Studie versus Placebo + MTX und eine Studie versus Sulfasalazin + Hydroxychloroquin + MTX
*** Etanercep versus Infliximab

Abbildung 2: Übersicht zu relevanten Studien aus den verschiedenen Quellen der Informationsbeschaffung und daraus resultierender Studienpool (Studien können in mehreren Quellen identifiziert worden sein)

Durch die verschiedenen Suchschritte konnten insgesamt 28 relevante Studien (66 Publikationen) identifiziert werden (siehe auch Tabelle 35 bis Tabelle 44).

Tabelle 35: Studienpool der Nutzenbewertung (Abatacept)

Studie	**Verfügbare Dokumente**		
	Vollpublikation (in öffentlich zugänglichen Fachzeitschriften)	**Hersteller-unterlagen**	**Ergebnisbericht aus Studienregistern**
IM101031 (ASSURE)	ja [151]	ja [128]	ja [53][a]
IM101043 (ATTEST)	ja [152]	ja [129]	ja [55][a]
IM101071	nein	ja [130]	ja [57][a]
IM101100	ja [153-158]	ja [131]	ja [59][a]
IM101102 (AIM)	ja [159-161]	ja [132]	ja [61][a]
a: Das Studienregister www.clinicalstudyresults.org ist nicht mehr erreichbar.			

Tabelle 36: Studienpool der Nutzenbewertung (Adalimumab)

Studie	**Verfügbare Dokumente**		
	Vollpublikation (in öffentlich zugänglichen Fachzeitschriften)	**Hersteller-unterlagen**	**Ergebnisbericht aus Studienregistern**
DE009 (ARMADA)	ja [162]	ja [124]	nein
DE019	ja [163-165]	ja [125]	nein
DE031 (STAR)	ja [166,167]	ja [126]	nein
M02-556	ja [168,169]	ja [127]	nein

Tabelle 37: Studienpool der Nutzenbewertung (Anakinra)

Studie	**Verfügbare Dokumente**		
	Vollpublikation (in öffentlich zugänglichen Fachzeitschriften)	**Hersteller-unterlagen**	**Ergebnisbericht aus Studienregistern**
990145	ja [170][a]	ja [147]	nein
990757	ja [171-173]	ja [148]	nein
a: Diese Publikation enthält lediglich die Ergebnisse nach 24 Wochen. Ein Abgleich der publizierten mit den unpublizierten Daten war nicht sinnvoll, da nach 24 Wochen nicht die gleiche Patientenzahl vorhanden war wie nach 52 Wochen.			

Tabelle 38: Studienpool der Nutzenbewertung (Certolizumab pegol)

Studie	**Verfügbare Dokumente**		
	Vollpublikation (in öffentlich zugänglichen Fachzeitschriften)	**Hersteller-unterlagen**	**Ergebnisbericht aus Studienregistern**
CDP870-027 (RAPID 1)	ja [174-177]	ja [149]	ja [67][a]
CDP870-050 (RAPID 2)	ja [178]	ja [150]	ja [69][a]
a: Das Studienregister www.clinicalstudyresults.org ist nicht mehr erreichbar.			

Tabelle 39: Studienpool der Nutzenbewertung (Etanercept)

Studie	**Verfügbare Dokumente**		
	Vollpublikation (in öffentlich zugänglichen Fachzeitschriften)	**Hersteller-unterlagen**	**Ergebnisbericht aus Studienregistern**
16.0014	ja [179,180]	ja [137]	nein
0881A1-308-EU/AU (TEMPO)	ja [181-192]	ja [138,139]	nein

Tabelle 40: Studienpool der Nutzenbewertung (Golimumab)

Studie	**Verfügbare Dokumente**		
	Vollpublikation (in öffentlich zugänglichen Fachzeitschriften)	**Hersteller-unterlagen**	**Ergebnisbericht aus Studienregistern**
keine Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren			
C0524T06 (GO-FORWARD)	ja [193-195]	ja [134]	nein
JNS012-JPN-03	nein	ja [136]	nein
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren			
C0524T11 (GO-AFTER)	ja [196,197]	ja [135]	nein
TNF: Tumornekrosefaktor			

Tabelle 41: Studienpool der Nutzenbewertung (Infliximab)

Studie	**Verfügbare Dokumente**		
	Vollpublikation (in öffentlich zugänglichen Fachzeitschriften)	**Hersteller-unterlagen**	**Ergebnisbericht aus Studienregistern**
Kontrollgruppe: Placebo + MTX			
C0168T22 (ATTRACT)	ja [198-204]	ja [133]	nein
Kontrollgruppe: Sulfasalazin + Hydroxychloroquin + MTX			
SWEFOT	ja [205]	nein	nein

Tabelle 42: Studienpool der Nutzenbewertung (Rituximab)

Studie	**Verfügbare Dokumente**		
	Vollpublikation (in öffentlich zugänglichen Fachzeitschriften)	**Hersteller-unterlagen**	**Ergebnisbericht aus Studienregistern**
keine Vorbehandlung mit Rituximab			
WA17042 (REFLEX)	ja [206-209]	ja [140]	ja [82]
nach fehlendem Ansprechen auf einen Zyklus Rituximab			
U3384g (SUNRISE)	ja [210]	ja [141]	nein

Tabelle 43: Studienpool der Nutzenbewertung (Tocilizumab)

Studie	**Verfügbare Dokumente**		
	Vollpublikation (in öffentlich zugänglichen Fachzeitschriften)	**Hersteller-unterlagen**	**Ergebnisbericht aus Studienregistern**
mehrheitlich ohne Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren			
ML21136 (ROSE)	nein	ja [142]	ja [86]
WA17822 (OPTION)	ja [211,212]	ja [143]	nein
WA17823 (LITHE)	nein	ja [144]	nein
WA18063 (TOWARD)	ja [213]	ja [146]	nein
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren			
WA18062 (RADIATE)	ja [214,215]	ja [145]	nein

Tabelle 44: Studienpool der Nutzenbewertung (Direktvergleich: Etanercept versus Infliximab)

Studie	**Verfügbare Dokumente**		
	Vollpublikation (in öffentlich zugänglichen Fachzeitschriften)	**Hersteller-unterlagen**	**Ergebnisbericht aus Studienregistern**
De Filippis 2006	ja [216]	nein	nein

5.2 Abatacept

5.2.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

5.2.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In Tabelle 45 bis Tabelle 50 sind die Angaben zum Studiendesign und zum jeweils untersuchten Patientenkollektiv der 5 zu Abatacept eingeschlossenen Studien dargestellt.

Alle 5 Studien waren randomisiert, doppelblind und multizentrisch. Eine Studie (IM101071) wurde ausschließlich in japanischen Zentren und die anderen Studien in Zentren westlicher Industrienationen, Lateinamerikas sowie Osteuropas durchgeführt. Die relevanten Vergleiche waren jeweils placebokontrolliert und alle Patienten erhielten MTX als Kombinationspräparat. Die für den vorliegenden Bericht relevante Anzahl der eingeschlossenen Patienten lag zwischen 128 und 1282 (insgesamt: 2566). Aus der Studie IM101031 erfüllte ausschließlich eine Teilpopulation die Einschlusskriterien der vorliegenden Nutzenbewertung. Patienten mit sDMARDs und mit bDMARDs als Kombinationspräparat zu den Prüfinterventionen wurden in dieser Studie getrennt voneinander betrachtet. Darunter hatten 79,7 % (gerundet 80 %) der Patienten der sDMARD-Gruppe zulassungsgemäß die Kombination mit MTX erhalten. Diese Teilpopulation wurde nachfolgend als die relevante Studienpopulation für die Nutzenbewertung herangezogen.

Die relevanten Studiendauern betrugen 6 Monate (IM101043, IM101071) und 12 Monate (IM101031, IM101100, IM101102). Für die Studie IM101043 hatte die Dauer zwar insgesamt 12 Monate betragen, aber die letzten 6 Monate waren für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant, da Placebo + MTX auf Abatacept + MTX umgestellt worden war (der Vergleich mit Infliximab + MTX war für die vorliegende Bewertung nicht relevant, siehe unten).

3 der 5 eingeschlossenen Studien hatten mehr als 2 Behandlungsarme (IM101043, IM101071, IM101100), von denen jeweils nur 2 für die vorliegende Nutzenbewertung relevant waren. Die Studie IM101043 untersuchte neben Abatacept und Placebo auch Infliximab (jeweils plus MTX). Für Infliximab war das Applikationsintervall nicht gemäß Zulassung [31], sodass dieser Prüfarm nicht relevant war (siehe auch Anhang F). Die Studien IM101071 und IM101100 hatten in einem Studienarm auch jeweils die nicht zulassungsgemäße und damit nicht relevante Dosierung von 2 mg/kg [31] für Abatacept untersucht.

Nur die Studien IM101031 und IM 101102 hatten einen patientenrelevanten primären Endpunkt.

Therapieanpassungen nach unzureichendem Ansprechen auf die Intervention waren in 3 der 5 eingeschlossenen Studien nach 3 Monaten (IM101031) bzw. nach ungefähr 6 Monaten (IM101100, IM101102) möglich (siehe Tabelle 46). Für keine der Studien lag ein definiertes

Kriterium für eine Therapieanpassung vor. Eine solche Therapieanpassung bestand jeweils in einer Anpassung der DMARD-Therapie, der Kortikosteroide und der NSAIDs.

Tabelle 47 und Tabelle 48 enthalten jeweils die relevanten Ein- und Ausschlusskriterien sowie die relevanten Vorbehandlungen zum Studieneinschluss. Bis auf die Studie IM101071, in der das Mindestalter der Patienten für den Studieneinschluss bei 20 Jahren gelegen hatte, hatten die anderen Studien Patienten ab 18 Jahren eingeschlossen. Ausschließlich in die Studie IM101031 waren Patienten mit ACR-Funktionsklassen I bis IV eingeschlossen, in den anderen 4 Studien ausschließlich Patienten der Funktionsklassen I bis III. Die Patienten hatten in allen Studien eine aktive RA aufzuweisen, was an den definierten Kriterien der Komponenten der Krankheitsaktivität ablesbar war. Eine bestimmte Krankheitsdauer war ausschließlich für die Studien IM101043 und IM101102 definiert worden. Für 2 Studien (IM101031, IM101043) waren Vorbehandlungen mit bestimmten sDMARDs, in der Studie IM101043 explizit auch bDMARDs als Ausschlusskriterien genannt. Außer für die Studie IM101031 waren in allen Studien vor Studienmedikation DMARDs (außer MTX) und / oder Infliximab auszuwaschen. MTX und Kortikosteroide waren vorab auf eine stabile Dosis einzustellen.

Tabelle 49 und Tabelle 50 enthalten die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Angaben zu Vor- bzw. Begleitbehandlungen bei Studienbeginn. Das mittlere Alter war vergleichbar und lag meist zwischen 50 und 53 Jahren. Zwei Studien rahmten diese mit einem mittleren Alter von 49 Jahren (IM101043) und ungefähr 55 Jahren (IM101100) ein. Der Frauenanteil lag mit meist 80 % bis 83 % in allen Studien deutlich über dem Männeranteil. Die mittleren Krankheitsdauern waren mit ca. 7 bis 10 Jahren in den Studien vergleichbar. Der mittlere Funktionsstatus der Patienten war zwischen den Studien nicht vergleichbar und lag zwischen 1,3 (IM101071) und 1,8 (IM101043), sofern dieser mittels des Health Assessment Questionnaire [HAQ] gemessen wurde.

Unter den 5 Studien hatten in der Studie IM101043 am wenigsten Patienten die Studie vorzeitig abgebrochen. In den anderen Studien war der Anteil entweder höher und / oder unterschied sich innerhalb der Studien wesentlich zwischen den Behandlungsgruppen – in diesen Fällen, hatten in der Placebo + MTX-Gruppe mehr Patienten die Studie frühzeitig abgebrochen. Unter den Studien, in denen eine Therapieanpassung möglich war, lag der Anteil der Patienten, die eine Therapieanpassung erhalten hatten, in der Studie IM101031 am höchsten (insgesamt: 10,8 %). In der Studie IM101102 war zwar laut Studienplanung diese Therapieanpassung ab Tag 170 möglich, tatsächlich wurde dies aber bereits bei einigen Patienten vor diesem Stichtag durchgeführt.

Sofern in den Studien angeben, hatten die Patienten in der Vergangenheit im Durchschnitt 1 bis 2 DMARDs erhalten. In den 4 Studien (IM101031, IM101071, IM101100, IM101102), in denen es erlaubt war, dass Patienten in der Vergangenheit bereits einen TNF-α-Inhibitoren erhalten hatten, waren die Patienten diesbezüglich mehrheitlich nicht vorbehandelt. In der Studie IM101071 war der Anteil am höchsten. Die mittlere wöchentliche MTX-Dosis betrug

in der japanischen Studie (IM101071) mit ca. 7 mg nur knapp die Hälfte der Dosierungen der jeweils anderen 3 Studien, für die diese Information vorlag (IM101043, IM101100, IM101102). Gleichzeitig war für die Studie IM101071 mit 81 % der größte Patientenanteil berichtet, der zu Studienbeginn begleitend Kortikosteroid erhalten hatte. In 3 Studien stieg der Anteil allerdings während des Studienverlaufs noch etwas an (IM101031, IM101100, IM101102). Für 3 Studien (IM101071, IM101100, IM101102) lagen Angaben zu mittleren Kortikosteroid-Dosierungen zu Studienbeginn vor, die vergleichbar waren.

In 2 Studien (IM101031, IM101102) waren bei Studiendurchführung jeweils in einem Zentrum Unregelmäßigkeiten beim Einhalten von Vorgaben und Regeln aufgefallen. Die Daten waren in der Studienauswertung jeweils aus den Wirksamkeitsanalysen ausgeschlossen und in die Analysen zur Sicherheit eingeschlossen. Betroffen waren jeweils ≤ 2 % der Gesamtpopulation. Für die Studie IM101031 war explizit beschrieben, dass diese Entscheidung vor Entblindung getroffen wurde.

Tabelle 45: Eingeschlossene Studien – Übersicht (Abatacept)

Studie	**Studiendesign / Interventionen**	**Zahl der randomisierten Patienten**	**Studien-dauer**[a]	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Relevante Zielkriterien**[b]
IM101031 (ASSURE)	RCT, doppelblind, parallel 1. Abatacept ~ 10 mg/kg[c] 2. Placebo Jeweils: ▪ i. v.; Tag 1, 15, 29, dann alle 28 Tage ▪ + DMARD	Gesamtzahl: 1456[d] 1. 959 2. 482 Teilpopulation mit sDMARD als Kombinationstherapie[e, f]*:* *1. 859* (89,6 %)[g] *2. 423* (87,8 %)[g]	12 Monate	*Argentinien, Australien, Brasilien, Frankreich, Italien, Kanada, Mexiko, Peru, Polen, Russland, Spanien, Taiwan, Thailand, Tschechien, Türkei, Ungarn, USA.* *161 Zentren* 2002–2004	**Primäre:** unerwünschte Ereignisse **Sekundäre:** Symptomatik, körperlicher Funktionsstatus
IM101043 (ATTEST)	RCT, doppelblind, parallel 1. Abatacept: ~ 10 mg/kg[c] i. v.; Tag 1, 15, 29, dann alle 28 Tage 2. Infliximab 3mg/kg, i. v.; Tag 1, 15, 43, 85, dann alle 56 Tage[h] 3. Placebo Jeweils + MTX	Gesamtzahl: *431* *1. 156* *2. 165* *3. 110*	6 Monate	Argentinien, Australien, Brasilien, Dänemark, Kanada, Mexiko, Peru, Polen, Russland, Schweden, Schweiz, Spanien, Südafrika, USA 86 Zentren *2005–2006*	**Primäre:** DAS 28 Änderung **Sekundäre:** Remission, Symptomatik, körperlicher Funktionsstatus, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
IM101071	*RCT, doppelblind, parallel* *1. Abatacept 2mg/kg*[h] *2. Abatacept 10 mg/kg* *3. Placebo* *Jeweils:* ▪ *i. v.; Tag 1, 15, 29, dann alle 28 Tage* ▪ *+ MTX*	*Gesamtzahl:195* *1. 67* *2. 62* *3. 66*	*6 Monate*	*Japan, 42 Zentren* *2006–2007*	**Primäre:** *ACR 20 %* **Sekundäre:** *Remission, Symptomatik, körperlicher Funktionsstatus, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse*

(Fortsetzung)

Tabelle 45: Eingeschlossene Studien – Übersicht (Abatacept (Fortsetzung)

Studie	**Studiendesign / Interventionen**	**Zahl der randomisierten Patienten**	**Studien-dauer**[a]	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Relevante Zielkriterien**[b]
IM101100	RCT, doppelblind, parallel: 1. Abatacept 2mg/kg[h] 2. Abatacept 10 mg/kg 3. Placebo Jeweils: ▪ i. v., Tag 1, 15, 30, dann alle 30 Tage ▪ + MTX	Gesamtzahl: 339 1. 105 2. 115 3. 119	12 Monate	*Argentinien, Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Irland, Kanada, Niederlande, Südafrika, USA* *66 Zentren* *2000–2002*	**Primäre:** ACR 20 % nach 6 Monaten **Sekundäre:** Remission[i], Symptomatik, körperlicher Funktionsstatus, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
IM101102 (AIM)	RCT, doppelblind, parallel 1. Abatacept: ~ 10 mg/kg[c] 2. Placebo Jeweils: ▪ i. v.; Tag 1, 15, 29, dann alle 28 Tage ▪ + MTX	Gesamtzahl: *656* *1. 435* *2. 221*	12 Monate	*Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Irland*[j], *Italien, Kanada, Mexiko, Österreich, Peru, Polen, Portugal, Russland, Schweden, Schweiz, Spanien, Südafrika, Taiwan, Türkei, USA* 116 Zentren 2002–2004	**Primäre:** ACR 20 % nach 6 Monaten, körperlicher Funktionsstatus nach 12 Monaten, radiografische Progression nach 12 Monaten **Sekundäre:** Remission, Symptomatik, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 45: Eingeschlossene Studien – Übersicht (Abatacept (Fortsetzung)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

a: Für die Nutzenbewertung relevante Studiendauer.
b: Extrahierte primäre Zielkriterien beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Extrahierte sekundäre Zielkriterien beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten Parametern für diese Nutzenbewertung.
c: Im Studienbericht wird die Dosierung wie folgt angegeben: Körpergewicht < 60 kg: 500 mg, ≥ 60 und ≤ 100 kg: 750 mg, > 100 kg: 1000 mg. Diese Angaben entsprechen ~ 10 mg/kg.
d: 15 Patienten wurden randomisiert, aber nicht behandelt, deren Zuteilung wurde nicht berichtet. Für die relevante Teilpopulation lagen die Angaben für alle randomisierten Patienten vor.
e: Darunter > 80 % Patienten und Patientinnen mit MTX als Kombinationstherapie.
f: relevant für die Nutzenbewertung
g: Prozentwert selbst errechnet
h: Studienarm / -phase in folgenden Tabellen und in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da außerhalb der Zulassung bzw. nicht den Ein - / Ausschluss-kriterien der Nutzenbewertung entsprechend.
i: geht ausschließlich aus den publizierten Daten hervor (Post-hoc Analyse)
j: Nur in der Synopse im Studienbericht aufgeführt.

ACR: American College of Rheumatology, DAS: Disease Activity Score, DMARD: Disease-Modifying Antirheumatic Drug, i. v.: intravenös, MTX: Methotrexat, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, sDMARD: synthetisch hergestelltes DMARD

Tabelle 46: Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen Studien (Abatacept)

Studie	**Gruppe / Intervention**[a]	**Mögliche Therapieanpassung**	**Erlaubte Begleitbehandlungen**[b]
IM101031 (ASSURE)	▪ Abatacept ~10 mg/kg + MTX[c] ▪ Placebo + MTX[c] MTX: Beibehalten der Dosis zum Studienanfang (Tag 1–85) *(+Folsäure oder Leucovorin® [Folinsäure])*	Kriterium: nicht definiert Art der Anpassung: Nach 3 Monaten (Tag 86–365) erlaubt: ▪ DMARDs: *zusätzliche Gabe von ≥ 1: MTX, Hydroxychloroquin, Sulfasalazin, Leflunomid, Gold, Azathiopin, Anakinra, Etanercept, Infliximab, Adalimumab* ▪ Orale Kortikosteroide: Dosisanpassung oder weitere Kortikosteroide NSAID, inklusive ASS: Dosisanpassung oder weitere NSAIDs[d]	▪ orale Kortikosteroide (Tag 1–85): stabile Dosis (≤ 10 mg Prednison-Äquivalent/Tag) ▪ NSAIDs[d], inklusive ASS (Tag 1–85): stabile Dosis ▪ Analgetika[d] ▪ Tag 86-365: bDMARDs oder sDMARDs oder deren Kombination: Dosisreduktion / -erhöhung
IM101043 (ATTEST)	▪ Abatacept ~10 mg/kg + MTX ▪ Placebo + MTX MTX: Beibehalten der Dosis zum Studienanfang *(+Folsäure oder Leucovorin® [Folinsäure])*	trifft nicht zu	▪ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (≤ 10 mg Prednison-Äquivalent/Tag) ▪ NSAIDs[e], inklusive ASS: stabile Dosis ▪ Weitere Analgetika[e]
IM101071	▪ *Abatacept 10 mg/kg + MTX* ▪ *Placebo + MTX* *MTX: Beibehalten der Dosis zum Studienanfang*	trifft nicht zu	▪ *orale Kortikosteroide: stabile Dosis (≤ 10 mg Prednison-Äquivalent/Tag)* ▪ *intraartikuläre Kortikosteroide und die Gelenkfunktion modifizierende Arzneimittel: ≤ 2 Injektionen im gesamten Studienverlauf* ▪ *NSAIDs, inklusive ASS: stabile Dosis* ▪ *Analgetika*

(Fortsetzung)

Tabelle 46: Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen Studien (Abatacept (Fortsetzung)

Studie	**Gruppe / Intervention**[a]	**Mögliche Therapieanpassung**	**Erlaubte Begleitbehandlungen**[b]
IM10100	▪ Abatacept 10 mg/kg + MTX ▪ Placebo + MTX MTX: Beibehalten der Dosis zum Studienanfang (Tag 1-180)	Kriterium: nicht definiert Art der Anpassung: Tag 181–360 erlaubt: ▪ DMARDs: MTX: Dosisanpassung (bis höchstens ≤ 30 mg/Woche); zusätzlich Hydroxychloroquin, Sulfasalazin, Gold, Azathiopin ▪ Kortikosteroide (oral oder Injektion): Dosisanpassung (bis höchstens ≤ 10 mg/Woche) angepasst werden. ▪ *NSAID, inklusive ASS: Dosisanpassung oder weitere NSAIDs*	▪ Kortikosteroide (oral oder Injektion): stabile Dosis (≤ 10 mg Prednison-Äquivalent/Tag) ▪ *intraartikuläre Kortikosteroide: ≤ 2 Injektionen im gesamten Studienverlauf* ▪ NSAIDs, inklusive ASS: stabile Dosis ▪ *Analgetika*[e]
IM101102 (AIM)	▪ Abatacept ~10 mg/kg + MTX ▪ Placebo + MTX MTX: Beibehalten der Dosis zum Studienanfang (Tag 1–169) *(+Folsäure oder Leucovorin® [Folinsäure])*	Kriterium: nicht definiert Art der Anpassung: Tag 170-365 erlaubt: ▪ DMARDs: MTX: Dosisanpassung; zusätzlich Hydroxychloroquin, Sulfasalazin, Gold, Azathiopin ▪ Kortikosteroide: Dosisanpassung (bei insgesamt ≤ 10 mg/Woche) ▪ NSAID, inklusive ASS: Dosisanpassung oder weiter NSAIDs	▪ orale Kortikosteroide (Tag 1–169): stabile Dosis (≤ 10 mg Prednison-Äquivalent/Tag) ▪ *intraartikuläre Kortikosteroide: jeweils ≤ 2 Injektionen im gesamten Studienverlauf zwischen Tag 1–169 und Tag 170–365*[f] ▪ NSAIDs, inklusive ASS: stabile Dosis ▪ *Analgetika*[e]

(Fortsetzung)

Tabelle 46: Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen Studien (Abatacept (Fortsetzung)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

a: MTX-Dosisanpassungen aufgrund Toxizität wurden in dieser Tabelle nicht explizit dargestellt.
b: Hierunter werden ausschließlich relevante Begleittherapien dargestellt, z. B. Schmerztherapie, entzündungshemmende Medikamente oder Physiotherapie (sofern Daten hierzu vorliegen). Niedrig dosiertes ASS zur kardiovaskulären Prophylaxe wird nicht aufgeführt.
c: In der relevanten Teilpopulation, die zur Kombinationstherapie ein sDMARD erhielten, wurden ≥ 80 % mit MTX behandelt.
d: Nicht 12 Stunden vor globaler Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten.
e: Nicht erlaubt 12 Stunden vor Gelenkuntersuchung. Angabe aus Vollpublikation
f: Jeweils nicht innerhalb eines Monats vor Tag 169 und Tag 365.

ASS: Acetylsalicylsäure, bDMARD: biotechnologisch hergestelltes DMARD, DMARD: Disease-Modifying Antirheumatic Drug, MTX: Methotrexat, NSAID: nichtsteroidale Entzündungshemmer (non steroidal anti-inflammatory drug), sDMARD: synthethisch hergestelltes DMARD

Tabelle 47: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien (Abatacept)

Studie	**Einschlusskriterien**[a]	**Ausschlusskriterien**[b]
IM101031 (ASSURE)	▪ Alter: ≥ 18 Jahre ▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987), ACR-Funktionsklassen I, II, III, IV (1991) ▪ Komponenten der Krankheitsaktivität: ▫ Globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten: ≥ 20 mm (VAS) ▪ Krankheitsdauer: k. A.	*Behandlung mit Mycofenolat Mofetil, Cyclosporin, andere Calcineurininhibitoren, D-Penicillamin*
IM101043 (ATTEST)	▪ Alter: ≥ 18, *≤ 75 Jahre* ▪ Diagnose: ARA-Kriterien (1987), ACR-*Funktionsklassen I, II, III (1991)* ▪ Komponenten der Krankheitsaktivität: ▫ ≥ 10 geschwollene Gelenke *(66 JC),* ▫ ≥ 12 schmerzhafte Gelenke *(68 JC),* ▫ CRP ≥ 1 mg/dL ▪ Krankheitsdauer: 1 Jahr[c]	▪ Behandlung mit Mycofenolat Mofetil, Cyclosporin oder andere Calcineurininhibitoren ▪ *Infliximab, Etanercept, Anakinra, Adalimumab in der Vergangenheit*[d]
IM101071	▪ *Alter: ≥ 20 Jahre* ▪ *Diagnose: ACR-Kriterien (1987), ACR-Funktionsklassen I, II, III (1991);* ▪ *Komponenten der Krankheitsaktivität:* ▫ *≥ 10 geschwollene Gelenke (66 JC),* ▫ *≥ 12 schmerzhafte Gelenke (68 JC),* ▫ *CRP ≥ 1 mg/dL;* ▪ *Krankheitsdauer:* k. A.	k. A. von relevanten Ausschlusskriterien
IM10100	▪ Alter: ≥ 18 Jahre[e] ▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987), ACR-Funktionsklassen I, II, III (1991) ▪ Komponenten der Krankheitsaktivität: ▫ ≥ 10 geschwollene Gelenke *(66 JC),* ▫ ≥ 12 schmerzhafte Gelenke *(68 JC),* ▫ CRP ≥ 1 mg/dL ▪ Krankheitsdauer: k. A.	k. A. von relevanten Ausschlusskriterien
IM101102 (AIM)	▪ Alter: ≥ 18 Jahre ▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987), *ACR-Funktionsklassen I, II, III (1991)* ▪ Komponenten der Krankheitsaktivität: ▫ ≥ 10 geschwollene Gelenke *(66 JC),* ▫ ≥ 12 schmerzhafte Gelenke *(68 JC),* ▫ CRP ≥ 1 mg/dL ▪ Krankheitsdauer: >1 Jahr	k. A. von relevanten Ausschlusskriterien

(Fortsetzung)

Tabelle 47: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien (Abatacept (Fortsetzung)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.

a: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Altersbeschränkung, Diagnose, Diagnosesystem und -kriterien, Funktionsklassen, Komponenten der Krankheitsaktivität, sofern vorhanden (wie geschwollene, schmerzhafte Gelenke, Schmerz, CRP usw.), Krankheitsdauer. Beschreibung der relevanten Vorbehandlungen zum Studieneinschluss siehe Tabelle 48.
b: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, ausgeschlossene Vorbehandlungen (biotechnologisch und synthetisch hergestellte DMARDs), ausgeschlossene begleitende Schmerztherapien oder entzündungshemmende Therapien. Angaben zum Washout aus den Ausschlusskriterien sind in der Tabelle 48 dargestellt.
c: Diese Angabe geht ausschließlich aus der Vollpublikation [152] zur Studie hervor.
d: In der Vollpublikation [152] zur Studie findet sich hingegen die Information, dass in der Vergangenheit kein Abatacept oder keine TNF-α-Inhibitoren eingenommen worden sein durften.
e: Ausschließlich in der Vollpublikation [156] findet sich eine obere Altersbeschränkung (≤ 65 Jahre).

ACR: American College of Rheumatology, ARA: american rheumatology association, CRP: C-reaktives Protein, DMARD: Disease-Modifying Antirheumatic Drug, JC: joint count, k. A.: keine Angabe, TNF: Tumornekrosefaktor, VAS: visuelle Analogskala

Tabelle 48: Beschreibung der relevanten Vorbehandlungen zum Studieneinschluss (Abatacept)

Studie	Vorbehandlung (inklusive Washout)
IM101031 (ASSURE)	▪ ≥ 1 sDMARD und / oder 1 zugelassenes bDMARD*: ≥ 3 Monate, stabile Dosis an ≥ 28 Tage vor der ersten Studienmedikation* ▪ *Bei Vorbehandlung mit oralen Kortikosteroiden: stabile Dosis an ≥ 25 der letzten 28 Tage (≤ 10 mg Prednison-Äquivalent/Tag)*
IM101043 (ATTEST)	▪ MTX: ≥ 15 mg/Woche ≥ 3 Monate vor Studieneinschluss, stabile Dosis 28 Tage vor der ersten Studienmedikation *(10 mg/Woche waren erlaubt, wenn höhere Dosis nicht toleriert wurde)* ▪ Bei Vorbehandlung mit oralen Kortikosteroiden: stabile Dosis an ≥ 25 der letzten 28 Tage (≤ 10 mg Prednison-Äquivalent/Tag) ▪ Washout: ▫ DMARDs (außer MTX) > 28 Tage vor der ersten Studienmedikation*; bei Leflunomide: Washout mit Cholestyramin*
IM101071	▪ *MTX: 6-8 mg/Woche ≥ 12 Monate vor formaler Registrierung für die Studie, stabile Dosis ≥ 28 Tage vorher* ▪ *Orale Adrenokortikosteroide: stabile Dosis (≤ 10 mg Prednison-Äquivalent/Tag) an ≥ 28 Tagen) vor formaler Registrierung für die Studie* ▪ *NSAID (inklusive ASS): stabile Dosis ≥ 28 Tage vor formaler Registrierung für die Studie* ▪ *Washout:* ▫ *andere sDMARDs[a] (außer MTX) und Etanercept: ≥ 28 Tage vor Registrierung* ▫ *Infliximab und Leflunomid: ≥ 84 Tage vor erstmaliger Einnahme der Studienmedikation*
IM101100	▪ MTX: 10-30 mg/Woche ≥ 6 Monate vor erster Studienmedikation, stabile Dosis *an* ≥ 28 Tagen vorher ▪ Bei Vorbehandlung mit oralen Kortikosteroiden: stabile Dosis *an* ≥ 28 Tagen (≤ 10 mg Prednison-Äquivalent/Tag) ▪ *Washout:* ▫ DMARDs (außer MTX): ≥ 28 Tage vor der ersten Studienmedikation ▫ *Leflunomid, Infliximab: ≥ 90 Tage vor der ersten Studienmedikation*
IM101102 (AIM)	▪ MTX: ≥ 15 mg/Woche ≥ 3 Monate vor Studienmedikation, stabile Dosis ≥ 28 Tagen vorher *(10 mg/Woche waren erlaubt, wenn höhere Dosis nicht toleriert wurde)* ▪ Bei Vorbehandlung mit oralen Kortikosteroide: stabile Dosis *an* ≥ 25 der letzten 28 Tage vor Studienmedikation (≤ 10 mg Prednison-Äquivalent/Tag) ▪ Washout: ▫ DMARDs (außer MTX): ≥ 28 Tage vor der ersten Studienmedikation *(Leflunomid: Washout mit Cholestyramin)* ▫ *Infliximab: ≥ 60 Tage vor der ersten Studienmedikation*
Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv:* unpublizierte Studie. a: sDMARD, abgesehen von MTX und Leflunomide waren: Auranofin, Aurothiomalat sodium, D-penicillamin, Actarit, Bucillamin, Salazosulfapyridin, Lobenzarit disodium, Mizoribine, Tacrolimus, Azathioprin, Cyclophosphamid und Ciclosporin ASS: Acetylsalicylsäure, bDMARD: biotechnologisch hergestellte DMARDs, DMARD: Disease-Modifying Antirheumatic Drug, MTX: Methotrexat, NSAID: nichtsteroidale Entzündungshemmer (non steroidal anti-inflammatory drug), sDMARD: synthetisch hergestellte DMARD	

Tabelle 49: Charakterisierung der Studienpopulationen (Abatacept)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Alter [Jahre] MW (SD)**	**Geschlecht w / m [%]**	**Erkrankungsdauer [Jahre]**		**Funktionsstatus [HAQ] MW (SD)**	**Studienabbrecher n (%)**	**Patienten mit Therapieanpassung n (%)**
				MW (SD)	**Median**			
IM101031 (ASSURE)								
Abatacept + MTX	*859*	52 (12)	83/17	9,5 (8,7)	*7,0*	1,5 (0,6)	*102 (11,9)*	*38 (4,4)*[b] */ 48 (5,6)*[c]
Placebo + MTX	*423*	52 (12)	*83/17*	9,5 (9,1)	*6,0*	1,5 (0,7)	*67 (16,0)*	*35 (8,4)*[b] */ 18 (4,3)*[c]
IM101043 (ATTEST)								
Abatacept + MTX	156	49 (13)	83/17	7,9 (8,5)	*5,5*	1,8 (0,6)	9 (5,8)	trifft nicht zu
Placebo + MTX	110	49 (12)	87/13	8,4 (8,6)	*5,0*	1,8 (0,7)	3 (2,7)	
IM101071								
Abatacept + MTX	*62*	*53 (11)*	*80 / 20*	*7,4 (5,7)*	k. A.	*1,3 (0,6)*	*1 (1,6)*	trifft nicht zu
Placebo + MTX	*66*	*53 (12)*	*79 / 21*	*7,3 (6,2)*	k. A.	*1,5 (0,7)*	*9 (13,6)*	
IM10100						mHAQ		
Abatacept + MTX	115	56 *(13)*	75/25	9,7 (9,8)	k. A.	1,0 (0,5)	25 (21,7)	*2 (1,7)*
Placebo + MTX	119	55 *(12)*	66/34	8,9 (8,3)	k. A.	1,0 (0,6)	48 (40,3)	*3 (2,5)*
IM101102 (AIM)								
Abatacept + MTX	*435*	52 (13)	78/22	8,5 (7,3)	*6,0*	1,7 (0,7)	48 (*11,1*)	15 (3,5)[d] / *3 (0,7)*[c]
Placebo + MTX	*221*	50 (12)	82/18	8,9 (7,1)	*7,0*	1,7 (0,6)	57 (*26,0*)	*26 (11,9)*[d] */ 5 (2,3)*[c]

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

a: Anzahl randomisierter Patienten Sofern Angaben in den weiteren Spalten sich auf andere, relevant verschiedene Patientenzahlen beziehen, wird dies gekennzeichnet.

b: Patienten, die mindestens 1zusätzliches sDMARD eingenommen haben.
c: Patienten, die die Einnahme von mindestens 1 zusätzlichen sDMARDs abgebrochen haben.
d: Patienten, die mindestens 1 zusätzliches sDMARD eingenommen haben.

DMARD: Disease-Modifying Antirheumatic Drug, HAQ: Health Assessment Questionnaire, k. A.: keine Angaben, mHAQ: modifizierter HAQ, MW: Mittelwert, MTX: Methotrexat, n: Patientenzahl mit Ereignis, SD: Standardabweichung, w / m: weiblich / männlich

Tabelle 50: Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Abatacept)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Vorbehandlung**		**Begleitbehandlung zu Studienbeginn**		
		Anzahl DMARD[b] **MW (SD)**	**Anzahl Patienten mit TNF-α-Inhibitoren in der Vergangenheit** **n (%)**	**MTX Dosis [mg/Woche]** **MW (SD)**	**Kortikosteroide**	
					n (%)	**Dosis [mg/Tag]** **MW (SD)**
IM101031 (ASSURE) (12 Monate)						
Abatacept + MTX	*856*	*1,4 (0,67)*	11 (1,3)[c]	k. A.	*539 (63,0)*[d]	k.. A.
Placebo + MTX	*418*	*1,5 (0,71)*	8 (1,9)[c]	k. A.	*260 (62,2)*[d]	k. A.
IM101043 (ATTEST) (24 Wochen)						
Abatacept + MTX	156	*1,7 (0,77)*	entfällt[e]	16,5 (3,7)	118 (75,6)	k. A.
Placebo + MTX	110	*1,8 (0,91)*	entfällt[e]	16,6 (3,7)	77 (70,0)	k. A.
IM101071 *(6 Monate)*						
Abatacept + MTX	*61*	k. A.	*14 (23,0)*[f]	*7,11 (1,00)*	*47 (77,0)*	*5,68 (2,21)*
Placebo + MTX	*66*	k. A.	*25 (37,9)*[f]	*7,26 (0,96)*	*56 (84,8)*	*5,58 (2,47)*
IM101100 (12 Monate)						
Abatacept + MTX	*115*	k. A.	3 (2,6)[g]	*15,04 (4,37)*	*66* (57,4)[h, i]	*6,16 (2,65)*
Placebo + MTX	*119*	k. A.	3 (2,5)[g]	*15,81 (4,08)*	*72* (60,5)[h, i]	*6,70 (2,47)*
IM101102 (AIM) (12 Monate)						
Abatacept + MTX	433	*1,3 (0,56)*	10 (2,3)[c]	*16,05 (3,60)*	312(72,1)[j]	*4,84 (3,76)*
Placebo + MTX	219	*1,2 (0,58)*	6 (2,7)[c]	*15,67 (3,46)*	*149 (68,0)*[j]	*4,71 (3,88)*

(Fortsetzung)

Tabelle 50: Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Abatacept (Fortsetzung)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

a: Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant
b: synthetisch hergestellte DMARDs, sofern nicht anders vermerkt
c: eigene Berechnung, darunter auch Anakinra (Doppelzählung von Patienten ist möglich)
d: Patienten mit Kortikosteroid-Behandlung bei Studienbeginn, während der Studie wurden 610 (71,3 %) Patienten der Abataceptgruppe und 304 (72,7 %) Patienten der Placebogruppe mit Kortikosteroiden behandelt.
e: Alle zum Studienbeginn zugelassenen TNF-α-Inhibitoren waren ausgeschlossen.
f: darunter auch Tocilizumab
g: eigene Berechnung
h: Patienten mit Kortikosteroid-Behandlung bei Studienbeginn; von Tag 1–180 wurden in der Abataceptgruppe n = 77 (67,0 %) und in der Placebogruppe n = 85 (71,4 %) mit Kortikosteroiden behandelt. Von Tag 181 bis 360 waren es in der Abataceptgruppe n = 72 (73,5 %) und in der Placebogruppe n = 53 (67,9 %).
i: Prozente selbst berechnet
j: Patienten mit Kortikosteroid-Behandlung bei Studienbeginn; von Tag 1–169 wurden in der Abataceptgruppe n = 324 (74,8 %) und in der Placebogruppe n = 159 (72,6 %) mit Kortikosteroiden behandelt; von Tag 170–365 waren es in der Abataceptgruppe n = 305 (76,1 %) und in der Placebogruppe n = 130 (74,7 %)

DMARD: Disease-Modifying Antirheumatic Drug, k. A.: keine Angaben, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, n: Anzahl Patienten mit Kortikosteroidbehandlung, SD: Standardabweichung, TNF: Tumornekrosefaktor

5.2.1.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Um darzustellen, mit welcher Sicherheit sich ein Effekt oder das Fehlen eines Effektes aus einer Studie ableiten lässt, erfolgte eine Bewertung des Verzerrungspotenzials der in den Studien berichteten Ergebnisse. Die Angaben zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene werden in den Abschnitten zu den einzelnen Endpunkten präsentiert.

Ergebnisse zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 51 beinhaltet die Bewertung des Verzerrungspotenzials der 5 eingeschlossenen Studien zu Abatacept + MTX. Für alle Studien war das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig.

Tabelle 51: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene (Abatacept)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelndes Personal			
IM101031 (ASSURE)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
IM101043 (ATTEST)	unklar[a]	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
IM101071	unklar[a]	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
IM101100	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
IM101102 (AIM)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: keine Angabe							

5.2.2 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Da keine Angabe erfolgte, ob und ggf. wie Beobachtungen von Patienten mit Therapieanpassung bei der Analyse berücksichtigt wurden, wurde für die vorliegende Bewertung davon ausgegangen, dass deren Beobachtungen unmodifiziert wie die der anderen Patienten in die Analysen eingingen.

5.2.2.1 Remission

Aus 4 der 5 Studien lagen Ergebnisse für diesen Endpunkt vor. Diese 4 Studien setzten zur Erhebung des Endpunkts Remission jeweils den DAS 28 ein. Als Remissionskriterium wurde DAS 28 < 2,6 verwendet (zur Beschreibung des Messinstruments siehe Anhang E).

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Remission

Tabelle 52 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Anteil der Patienten, die einen DAS 28 < 2,6 erreicht hatten, auf Endpunktebene. Für die Ergebnisse aus einer Studien (IM101102) wurde auf Endpunktebene jeweils ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. Für die Studie IM101100 wurde die Untersuchung der Remission post hoc durchgeführt und ausschließlich in einer Vollpublikation präsentiert. In der Studie IM101102 lag möglicherweise für Patienten mit Therapieanpassung ein Gruppenunterschied von ≥ 10 Prozentpunkten vor. In die Berechnung des Effekts wurden Patienten mit Therapieanpassung genauso wie Patienten ohne Therapieanpassung berücksichtigt. Wegen des möglichen hohen prozentualen Unterschiedes zwischen den Gruppen konnten sich daher die überlagerten Effekte (Behandlungseffekt durch Abatacept sowie Behandlungseffekt durch Therapieanpassung) verzerrend auf den Gesamteffekt auswirken.

Tabelle 52: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Remission (Abatacept)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
IM101031 (ASSURE)	Endpunkt nicht untersucht					
IM101043 (ATTEST)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
IM101071	niedrig	unklar[a]	ja	ja	ja	niedrig[b]
IM101100	niedrig	ja	ja	unklar[c]	ja	niedrig
IM101102 (AIM)	niedrig	ja	ja	ja	nein[d]	hoch[d]

a: Die Komponenten betreffend, die nicht durch den Patienten erhoben wurden, wurde beschrieben, dass diese durch andere Personen als das behandelnde Personal erhoben wurden. Allerdings fehlte Angaben zu deren Verblindung.
b: Trotz fehlender Beschreibung der verblindeten Endpunkterhebung von Komponenten, die nicht durch den Patienten selbst erhoben werden, wird das Verzerrungspotenzial niedrig eingeschätzt, da die Endpunkterhebung der Komponenten, die durch den Patienten erhoben werden, verblindet erfolgte.
c: Post-hoc-Analyse des ungeplanten Endpunkts mit signifikantem Ergebnis, die ausschließlich aus Vollpublikation [155] hervorgeht, aber weder aus Herstellerunterlagen noch aus Ergebnisbericht [131] des Studienregisters. Allerdings wurde das validierte Kriterium für Remission eingesetzt.
d: In die Berechnung des Effekts wurden Patienten mit Therapieanpassung genauso wie Patienten ohne Therapieanpassung berücksichtigt (Dies konnte zu überlagerten Effekten führen.). Möglicherweise unterschiedliche Häufigkeiten der Therapieanpassung von > 10 Prozentpunkten.
ITT: Intention-to-Treat

Ergebnisse zur Remission

In Tabelle 53 sind die Ergebnisse zum Anteil der Patienten, die einen DAS 28 < 2,6 erreicht hatten, dargestellt.

Tabelle 53: Ergebnisse zur Remission – DAS 28 (CRP) < 2,6 (Abatacept)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Remissionsrate** **n (%)**[b]	**Gruppenunterschied**[b] **Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert**
IM101031 (12 Monate)		Endpunkt nicht untersucht	
IM101043 (ATTEST) (24 Wochen)			
Abatacept + MTX	*156*	*31 (20,0)*	OR[c]: 4,30 [1,73; 10,70]; k. A.
Placebo + MTX	*110*	*6 (5,5)*	
IM101071 *(6 Monate)*			
Abatacept + MTX	*61*	*23 (37,7)*	OR[c]: 7,38 [2,59; 21,07]; k. A.
Placebo + MTX	*66*	*5 (7,6)*	
IM101100[d] (12 Monate)			
Abatacept + MTX	115	40[e] (34,8)	k. A.; < 0,001
Placebo + MTX	119	12[e] (10,1)	
IM101102 (AIM) (12 Monate)			
Abatacept + MTX	*424*	*101* (23,8)	OR[c]: 16,42 [5,95; 45,26]; < 0,001[f]
Placebo + MTX	*214*	*4* (1,9)	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Zahl der Patienten in Auswertung
b: wenn nicht anders angegeben: LOCF-Auswertung
c: eigene Berechnung, asymptotisch
d: Diese Analyse war ausschließlich als Post-hoc-Analyse den publizierten Daten, aber weder dem Studienbericht noch dem Ergebnisbericht im Studienregister zu entnehmen.
e: eigene Berechnung
f: p-Wert wurde ausschließlich in Vollpublikation [161] berichtet.
CRP: C-reactives Protein, DAS: Disease Activity Score, k. A.: keine Angabe, KI: Konfidenzintervall, LOCF: last observation carried forward, MTX: Methotrexat, n: Patientenzahl mit Ereignis, OR: Odds Ratio

Abbildung 3 zeigt die Meta-Analyse der Ergebnisse zum Anteil der Patienten mit DAS 28 < 2,6. In dieser zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität (p < 0,2), sodass kein gemeinsamer Schätzer berechnet wurde. Möglicherweise kann das hohe Verzerrungspotenzial der Studie IM101102 diese Heterogenität erklären, allerdings wurde auf eine entsprechende Sensitivitätsanalyse verzichtet, da ohnehin alle Studien ein gleichgerichtetes, statistisch signifikantes Ergebnis zeigten. Alle Studien, darunter 3 mit einem niedrigen Verzerrungspotenzial, zeigten einen gleichgerichteten statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Abatacept + MTX. Eine Studie hatten endpunktbezogen ein hohes Verzerrungspotenzial.

Hieraus ergibt sich ein Beleg für einen Nutzen von Abatacept hinsichtlich der Remission.

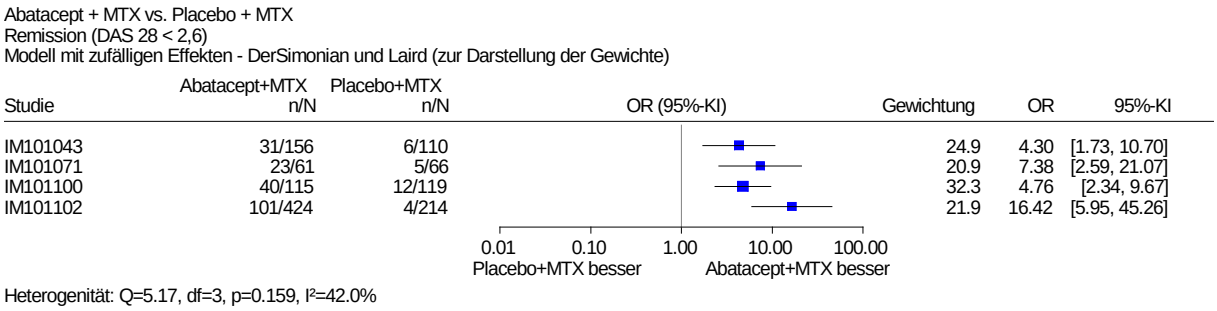


Abbildung 3: Meta-Analyse für den Endpunkt Remission (Abatacept)

DAS: Disease Activity Score, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Remission, N: Anzahl Patienten in der Auswertung, OR: Odds Ratio, vs: versus

5.2.2.2 Symptomatik der rheumatoiden Arthritis

5.2.2.2.1 Schmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke

Aus 4 der 5 Studien lagen Ergebnisse zum Endpunkt der schmerzhaften Gelenke und zum Endpunkt der geschwollenen Gelenke vor. In allen Studien wurden ausschließlich die relativen (und nicht die absoluten) Änderungen der Anzahl der schmerzhaften bzw. geschwollenen Gelenke im Vergleich zu Studienbeginn ausgewertet.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schmerzhaften Gelenken, geschwollenen Gelenken

Tabelle 54 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den relativen Änderungen der Anzahl der schmerzhaften Gelenke und geschwollenen Gelenke auf Endpunktebene. Für die Ergebnisse aus 3 der 4 Studien (IM101071, IM101100, IM101102) wurde auf Endpunktebene jeweils ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. Für die Studie IM1101071 lag dies maßgeblich an fehlenden Informationen zur eingesetzten Auswertungsstrategie. Für die Studien IM101100 und IM101102 lag es jeweils an deutlich unterschiedlichen Häufigkeiten von Patienten in den Behandlungsgruppen, die die Studie aufgrund mangelnder Wirksamkeit frühzeitig abbrachen (Unterschied: > 10 Prozentpunkte). Für diese Patienten wurden zwar die zuletzt verfügbaren Beobachtungen fortgeschrieben (LOCF), aber damit ist eine relevante Verzerrung des Effektschätzers möglich. In der Studie IM101102 hatten zudem unter Placebo + MTX möglicherweise deutlich mehr Patienten eine Therapieanpassung erfahren als unter Abatacept + MTX. Da die Werte der Patienten unter Therapieanpassung in die Berechnung des Effekts eingegangen waren (zusammen mit den Werten der Patienten ohne Therapieanpassung), konnte für die vorliegende Nutzenbewertung ein überlagerter und damit verzerrter Effekt nicht ausgeschlossen werden.

Tabelle 54: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte / geschwollene Gelenke (Abatacept)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
IM101031 (ASSURE)	Endpunkt nicht untersucht					
IM101043 (ATTEST)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
IM101071	niedrig	unklar[a]	unklar[b]	ja	ja	hoch[a, b]
IM101100	niedrig	ja	nein[c]	ja	ja	hoch[c]
IM101102 (AIM)	niedrig	ja	nein[d]	ja	nein[e]	hoch[d, e]

a: Es fehlt die explizite Information, dass die Endpunkterheber verblindet waren, dies legen jedoch die allgemeinen Aussagen zur Verblindung nahe.
b: Keine Angabe zur angewendeten Auswertungsstrategie.
c: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 11,3 % versus Kontrolle 25,2 %; Gruppenunterschied: 13,9 Prozentpunkte).
d: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 3 % versus Kontrolle 18,1 %; Gruppenunterschied: 15,1 Prozentpunkte).
e: In die Berechnung des Effekts wurden Patienten mit Therapieanpassung genauso wie Patienten ohne Therapieanpassung berücksichtigt (Dies konnte zu überlagerten Effekten führen.). Möglicherweise unterschiedliche Häufigkeiten der Therapieanpassung von > 10 Prozentpunkten.
ITT: Intention-to-Treat

Ergebnisse zu schmerzhaften Gelenken

In Tabelle 55 sind die Ergebnisse zu den relativen Änderungen der Anzahl der schmerzhaften Gelenke dargestellt.

Tabelle 55: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte Gelenke (Abatacept)

Studie **Gruppe**	**N[a]**	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studienende MW (SD)[b]**	**Relative Änderung [%][c] verglichen zu Studienbeginn[b, d] MW (SE)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI][b, e]; p-Wert**
IM101031 (12 Monate)	Endpunkt nicht untersucht				
IM101043 (ATTEST)[f] (6 Monate)					
Abatacept + MTX	*156*	*31,61 (13,87)*	*10,98 (12,25)*	*−65,25 (2,93)*	−19,16 [−28,99; −9,33][g]; k. A.
Placebo + MTX	*110*	*30,31 (11,71)*	*15,88 (13,26)*	*−46,09 (4,07)*	

(Fortsetzung)

Tabelle 55: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte Gelenke (Abatacept) (Fortsetzung)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studienende MW (SD)**[b]	**Relative Änderung [%]**[c] **verglichen zu Studienbeginn**[b, d] **MW (SE)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[b, e]**; p-Wert**
IM101071[h] *(6 Monate)*					
Abatacept + MTX	*61*	*21,8 (9,3)*	*8,2 (9,5)*	*−67,2 (4,8)*[i]	*−38,7* *[−51,9; −25,5]*[i]*;* *< 0.001*
Placebo + MTX	*66*	*21,6 (8,2)*	*15,8 (12,6)*	*−28,5 (4,6)*[i]	
IM101100[f] (12 Monate)					
Abatacept + MTX	*115*	*30,77 (12,18)*	*10,56 (13,71)*	*−66,39 (3,75)*	*−36,06* *[−54,08; −18,05]*[i]*;* < 0,001
Placebo + MTX	*119*	*29,24 (12,98)*	*18,68 (15,39)*	*−29,97 (5,33)*	
IM101102[f] (AIM) (12 Monate)					
Abatacept + MTX	*424*	*31,15 (13,25)*	*9,96 (11,87)*	*−68,80 (1,79)*[i]	*−26,67* *[−32,77; −20,57];* *< 0,001*
Placebo + MTX	*212*	*32,34 (13,61)*	*18,31 (15,72)*	*−42,13 (2,54)*[i]	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: LOCF-Auswertung der ITT-Population.
c: absolute Änderung: keine Angabe
d: Negative Änderung bedeutet Verbesserung. Die Ergebnisse aus Studien, in denen positive Änderung als Verbesserung beschrieben wird, sind angepasst (Vorzeichen geändert)
e: Angabe in Prozentpunkten, negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Abatacept + MTX.
f: basierend auf 68 Joint-counts
g: eigene Berechnung
h: vermutlich basierend auch 68 Joint-counts (ging nicht explizit aus der Beschreibung hervor)
i: Ergebnis aus ANCOVA, adjustiert nach Baseline-Werten.

ANCOVA: Kovarianzanalyse, ITT: Intention-to-Treat, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler

Abbildung 4 zeigt die Meta-Analyse der Ergebnisse zu den relativen Änderungen der Anzahl der schmerzhaften Gelenke. Es zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität ($p < 0,2$), sodass kein gemeinsamer Schätzer berechnet wurde. Es ließ sich kein Faktor identifizieren, der die Heterogenität hätte erklären können. Alle Studien zeigten einen gleichgerichteten statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Abatacept + MTX. Drei der 4 Studien hatten endpunktbezogen ein hohes Verzerrungspotenzial. Hieraus würde sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Abatacept ergeben.

Das hohe Verzerrungspotenzial beruhte für die Studie IM101102 maßgeblich und für die Studie IM101100 ausschließlich auf differenziellen Abbruchraten aufgrund fehlender

Wirksamkeit. In der Studie IM101102 kam es darüber hinaus zwar auch möglicherweise zu überlagerten Effekten, deren Verzerrungspotenzials aber als konservativ angesehen wurde, weil sie eher zu einer Verzerrung zuungunsten von Abatacept + MTX führten. Somit waren für diese beiden Studien Sensitivitätsanalysen angezeigt, wie in Abschnitt 4.4.3 beschrieben. Abbildung 5 zeigt das Ergebnis dieser Sensitivitätsanalysen. Beide Studien zeigten weiterhin einen gleichgerichteten statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Abatacept + MTX. Die Effekte beider Studien wurden daher als robust eingestuft.

Hieraus ergibt sich ein Beleg für einen Nutzen von Abatacept hinsichtlich schmerzhafter Gelenke.

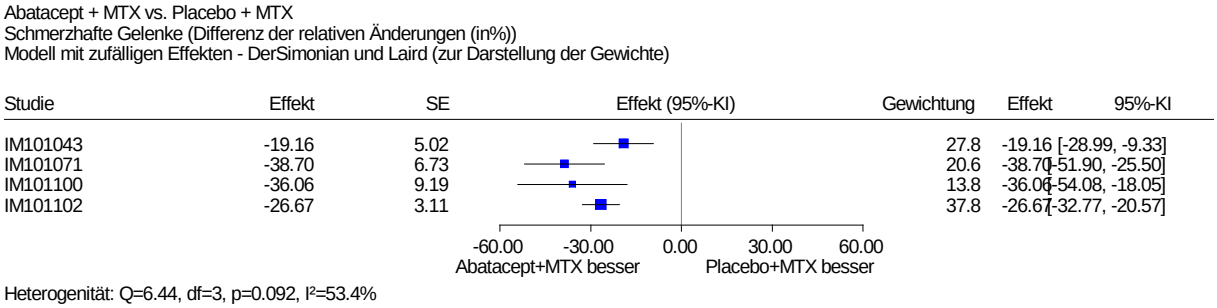


Abbildung 4: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte Gelenke (Abatacept)

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, SE: Standardfehler, vs: versus

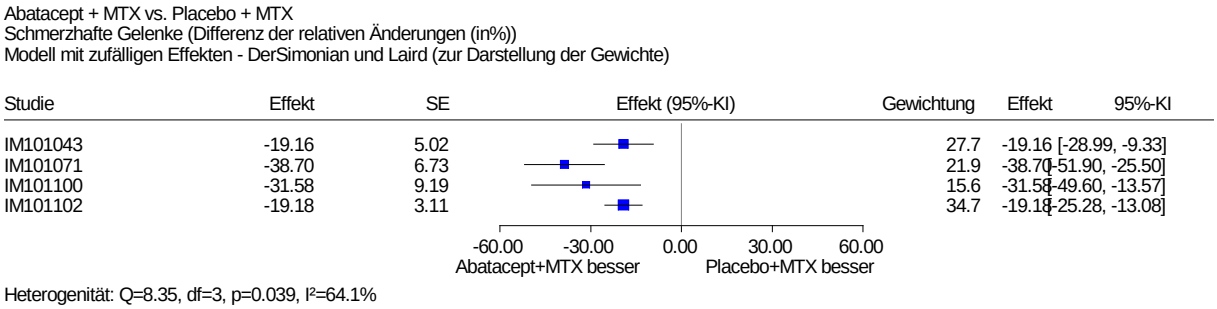


Abbildung 5: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte Gelenke (Abatacept) – Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses differenzieller Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit in den Studien IM101100 und IM101102

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, SE: Standardfehler, vs: versus

Ergebnisse zu geschwollenen Gelenken

In Tabelle 56 sind die Ergebnisse zu den relativen Änderungen der Anzahl der geschwollenen Gelenke dargestellt.

Tabelle 56: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – geschwollene Gelenke (Abatacept)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studienende MW (SD)**[b]	**Relative Änderung [%]**[c] **verglichen zu Studienbeginn**[b, d] **MW (SE)**	**Gruppenunterschied Mittelwertsifferenz**[b, e] **[95 %-KI]; p-Wert**
IM101031 (12 Monate)			Endpunkt nicht untersucht		
IM101043 (ATTEST)[f] (6 Monate)					
Abatacept + MTX	*156*	*21,29 (8,60)*	*6,05 (6,57)*	*−70,22 (2,63)*	−20,74 [−29,78; −11,70][g]; k. A.
Placebo + MTX	*110*	*20,14 (7,05)*	*9,95 (7,84)*	*−49,48 (3,79)*	
IM101071[h] *(6 Monate)*					
Abatacept + MTX	*61*	*16,6 (6,7)*	*5,2 (4,5)*	*−68,0 (4,5)*[i]	*−43,7* *[−55,9; −31,4]*[i]; *< 0,001*
Placebo + MTX	*66*	*17,5 (6,1)*	*13,7 (10,0)*	*−24,3 (4,3)*[i]	
IM101100[f] (12 Monate)					
Abatacept + MTX	*115*	*21,31 (8,39)*	*8,54 (9,58)*	*−59,74 (3,70)*	*−23,54* *[− 35,30; −11,78]*[i]; < 0,001
Placebo + MTX	*119*	*21,79 (8,77)*	*13,64 (11,33)*	*−36,17 (4,35)*	
IM101102 (AIM)[f] (12 Monate)					
Abatacept + MTX	*424*	*21,45 (8,89)*	*6,31 (7,16)*	*−70,45 (1,77)*[i]	*−28,08* *[−34,12; −22,05]*[i]; *< 0,001*
Placebo + MTX	*212*	*22,23 (8,86)*	*12,69 (10,84)*	*−42,36 (2,51)*[i]	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: LOCF-Auswertung der ITT-Population.
c: absolute Änderungen: keine Angabe
d: Negative Änderung bedeutet Verbesserung. Die Ergebnisse aus Studien, in denen positive Änderung als Verbesserung beschrieben wird, sind angepasst (Vorzeichen geändert).
e: Angabe in Prozentpunkten, negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Abatacept + MTX.
f: basierend auf 66 Joint-count
g: eigene Berechnung
h: vermutlich basierend auch 68 Joint-counts (ging nicht explizit aus der Beschreibung hervor)
i: Ergebnis aus ANCOVA, adjustiert nach Baseline-Werten

ANCOVA: Kovarianzanalyse, ITT: Intention-to-Treat, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler

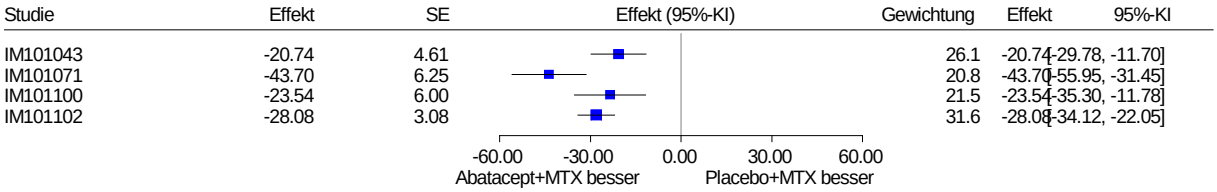
Abbildung 6 zeigt die Meta-Analyse der Ergebnisse zu den relativen Änderungen der Anzahl der geschwollenen Gelenke. Auch hier zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität ($p < 0,2$), weswegen kein Gesamtschätzer berechnet wurde. Als erklärender Faktor für diese Heterogenität kam der höhere Anteil von Patienten, die eine Vorbehandlung mit TNF-α-

Inhibitoren erhalten hatten, in der Studie IM101071 infrage. Eine Meta-Analyse ohne diese Studie zeigte keine bedeutsame Heterogenität (siehe Abbildung 7). Sowohl diese Meta-Analyse als auch die Studie IM101071 zeigten gleichgerichtete, statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Abatacept + MTX. Von den 4 Studien hatten 3 Studien endpunktbezogen ein hohes Verzerrungspotenzial. Hieraus würde sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Abatacept ergeben.

Das hohe Verzerrungspotenzial beruhte für die Studie IM101102 maßgeblich und für die Studie IM101100 ausschließlich auf differenziellen Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit. In der Studie IM101102 kam es darüber hinaus zwar auch möglicherweise zu überlagerten Effekten, deren Verzerrungspotenzials aber als konservativ angesehen wurde, weil sie eher zu einer Verzerrung zuungunsten von Abatacept + MTX führten. Somit waren für diese beiden Studien Sensitivitätsanalysen angezeigt, wie in Abschnitt 4.4.3 beschrieben. Abbildung 8 zeigt das Ergebnis dieser Sensitivitätsanalysen. Beide Studien zeigten weiterhin einen gleichgerichteten statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Abatacept + MTX. Die Effekte beider Studien wurden daher als robust eingestuft.

Hieraus ergibt sich ein Beleg für einen Nutzen von Abatacept hinsichtlich geschwollener Gelenke.

Abatacept + MTX vs. Placebo + MTX
Geschwollene Gelenke (Differenz der relativen Änderungen (in%))
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: Q=9.33, df=3, p=0.025, I²=67.8%

Abbildung 6: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – geschwollene Gelenke (Abatacept)

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, SE: Standardfehler, vs: versus

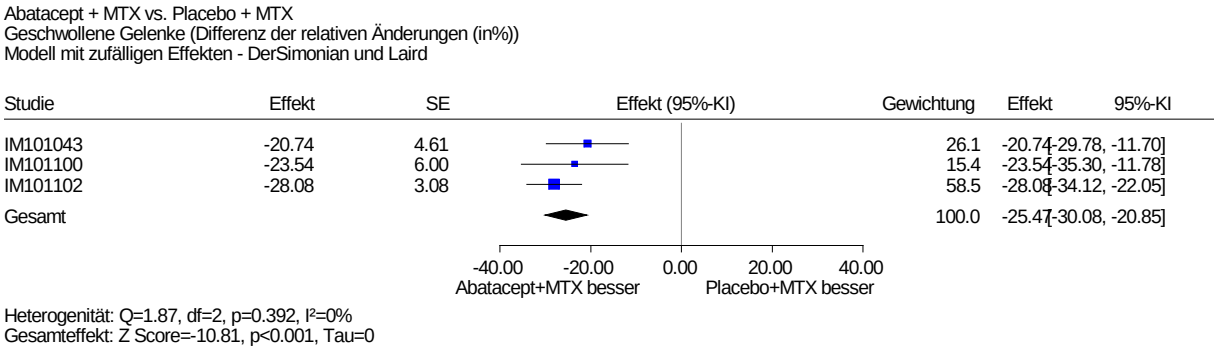


Abbildung 7: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – geschwollene Gelenke – ohne Studie IM101071 (Abatacept)

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, SE: Standardfehler, vs: versus

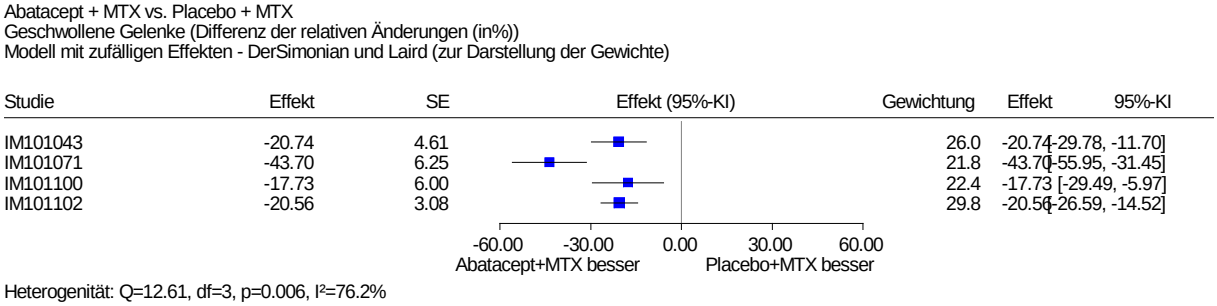


Abbildung 8: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – geschwollene Gelenke (Abatacept) – Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses differenzieller Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit in den Studien IM101100 und IM101102

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, SE: Standardfehler, vs: versus

5.2.2.2.2 Schmerz

Für alle 5 Studien lagen Ergebnisse für die relevante Studienpopulation zum Endpunkt Schmerz vor. In allen Studien wurden die relativen Änderungen des Schmerzes im Vergleich zu Studienbeginn ausgewertet. Die Patienten hatten den Schmerz mittels einer visuellen Analogskala beurteilt (siehe Anhang E).

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Schmerz

Tabelle 57 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den relativen Änderungen auf der VAS zum Schmerz auf Endpunktebene. Nur für die Ergebnisse aus einer Studie (IM101043) wurde auf Endpunktebene ein niedriges Verzerrungspotenzial abgeleitet. Für die betreffenden Studien war das hohe Verzerrungspotenzial jeweils auf eine nicht adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips zurückzuführen. Für die Studie IM1101071 lag dies maßgeblich an fehlenden Informationen zur eingesetzten Auswertungsstrategie. Für die

Studien IM101100 und IM101102 lag es jeweils an deutlich unterschiedlichen Häufigkeiten von Patienten in den Behandlungsgruppen, die die Studie frühzeitig abgebrochen hatten (Unterschied: > 10 Prozentpunkte). Für diese Patienten wurden zwar die zuletzt verfügbaren Beobachtungen fortgeschrieben (LOCF), aber damit ist eine relevante Verzerrung des Effektschätzers möglich. In der Studie IM101102 hatten zudem unter Placebo + MTX möglicherweise deutlich mehr Patienten eine Therapieanpassung erhalten als unter Abatacept + MTX. Wegen des möglichen hohen prozentualen Unterschiedes zwischen den Gruppen konnten sich daher die überlagerten Effekte (Behandlungseffekt durch Abatacept sowie Behandlungseffekt durch Therapieanpassung) verzerrend auf den Gesamteffekt auswirken.

Tabelle 57: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz (Abatacept)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
IM101031 (ASSURE)	niedrig	ja	nein[a]	ja	ja	hoch[a]
IM101043 (ATTEST)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
IM101071	niedrig	ja	unklar[b]	ja	ja	hoch[b]
IM101100	niedrig	ja	nein[c]	ja	ja	hoch[c]
IM101102 (AIM)	niedrig	ja	nein[d]	ja	nein[e]	hoch[d, e]

a: Es wurden ausschließlich Patienten ausgewertet, die die Studie auch beendet hatten (Beobachtungen von 12,9% (Prüfintervention) und 16,5% (Kontrolle) der Patienten wurden nicht berücksichtigt).
b: Keine Angabe zur angewendeten Auswertungsstrategie.
c: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 11,3 % versus Kontrolle: 25,2 %; Gruppenunterschied: 13,9 Prozentpunkte).
d: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 3 % versus Kontrolle: 18,1 %; Gruppenunterschied: 15,1 Prozentpunkte).
e: In die Berechnung des Effekts wurden Patienten mit Therapieanpassung genauso wie Patienten ohne Therapieanpassung berücksichtigt (Dies konnte zu überlagerten Effekten führen.) **(**möglicherweise unterschiedliche Häufigkeiten der Therapieanpassung von > 10 Prozentpunkten).
ITT: Intention-to-Treat

Ergebnisse zum Schmerz

In Tabelle 58 sind die Ergebnisse zu den mittleren Änderungen auf der VAS zum Schmerz dargestellt.

Tabelle 58: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz – VAS 100 mm (Abatacept)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studienende MW (SD)**[b]	**Relative Änderung [%]**[b] **verglichen zu Studienbeginn**[c, d] **MW (SE)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[b, c, e]**; p-Wert**
IM101031 (ASSURE) (12 Monate)					
Abatacept + MTX	*746*	*60,83(20,32)*	*34,02 (24,61)*[f]	*−37,23 (2,62)*[f]	*−18,68* *[−27,12; −10,24]*[f, g]*;* k. A.
Placebo + MTX	*349*	*60,44 (20,99)*	*43,98 (25,30)*[f]	*−18,55 (3,42)*[f]	
IM101043 (ATTEST) (6 Monate)					
Abatacept + MTX	*155*	*63,29 (23,57)*	*34,12 (24,50)*	*−30,87 (9,22)*	−16,22 [−40,52; 8,08][g]; k. A.
Placebo + MTX	*109*	*64,51 (21,28)*	*48,17 (26,83)*	*−14,65 (8,29)*	
IM101071 *(6 Monate)*					
Abatacept + MTX	*61*	*66,1 (20,0)*	*34,5 (22,6)*[h]	*−48,0 (4,6)*[h, i]	*−36,2* *[−48,9; −23,5]*[h, i]*;* *< 0,001*
Placebo + MTX	*66*	*69,1 (17,3)*	*57,5 (21,2)*[h]	*−11,8 (4,5)*[h, i]	
IM101100 (12 Monate)					
Abatacept + MTX	*112*	*62,62 (20,63)*	*31,55 (27,28)*	*−46,64 (5,74)*[i]	*−35,46* *[−53,17; −17,75]*[i]*;* *< 0,001*
Placebo + MTX	*119*	*65,24 (22,12)*	*48,55 (28,91)*	*−11,18 (5,57)*[i]	
IM101102 (AIM) (12 Monate)					
Abatacept + MTX	*424*	*63,80 (20,82)*	*29,78 (24,20)*	*−50,54 (4,04)*[i]	*−42,55* *[−56,32; −28,79;]*[i]*;* *< 0,001*
Placebo + MTX	*212*	*65,96 (20,46)*	*48,17 (27,82)*	*−7,98 (5,72)*[i]	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: absolute Änderungen: keine Angabe
c: Wenn nicht anders angegeben, LOCF-Auswertung der ITT-Population
d: Negative Änderung bedeutet Verbesserung. Die Ergebnisse aus Studien, in denen positive Änderung als Verbesserung beschrieben wird, sind angepasst (Vorzeichen geändert).
e: Angabe in Prozentpunkten, negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Abatacept + MTX.
f: es wurden ausschließlich Patienten ausgewertet, die die Studie zum geplanten Studienende beendet haben.
g: Konfidenzintervall und Differenz: eigene Berechnung
h: Ersetzung fehlender Werte ist unklar
i: Ergebnis aus ANCOVA adjustiert nach Vorbehandlung

ANCOVA: Kovarianzanalyse, ITT: Intention-to-Treat, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, VAS: visuelle Analogskala

Abbildung 9 zeigt die Meta-Analyse der Ergebnisse zu den mittleren Änderungen auf der VAS zum Schmerz. Es zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität ($p < 0,2$), sodass kein gemeinsamer Schätzer berechnet wurde. Es ließ sich kein Faktor identifizieren, der die Heterogenität hätte erklären können. Die Ergebnisse aller Studien waren gleichgerichtet zugunsten von Abatacept + MTX, wobei nur für 3 Studien die Effektschätzer statistisch signifikant (IM101071, IM101100, IM101102) waren. Da keine skalenspezifisch validierten bzw. etablierten Relevanzkriterien für den Gruppenunterschied oder keine Responderanalysen zu einer validierten MID vorlagen, wurde auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) für die Relevanzbewertung zurückgegriffen (siehe Abbildung 10). Auch hier zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität ($p < 0,2$). Nur für die 3 Studien mit statistisch signifikantem Ergebnis (Gewicht 57,3 %) lag das 95 %-KI der SMD jeweils vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von −0,2. Da der Gewichtungsanteil der Studien mit einem Effektschätzer von < −0,2 unter 80 % lag, lag keine einheitliche Effektrichtung vor. Es konnte daher nicht ausgeschlossen werden, dass der Effekt für den Schmerz in einem sicher irrelevanten Bereich lag. Diese Einschätzung war jedoch möglicherweise allein auf die bedeutsame Heterogenität und die Größe der Effekte der Studien IM101071, IM101100 sowie IM101102 im Vergleich zu den Effekten der Studien IM101031 und IM101043 zurückzuführen. Eine künstliche Verkleinerung der Effekte der Studien IM101071, IM101100 und IM101102 führte dazu, dass keine bedeutsame Heterogenität mehr vorlag. Für einen dann berechneten Gesamtschätzer besteht die Möglichkeit, dass das 95 %-KI vollständig unterhalb der Irrelevanzgrenze von −0,2 liegt, auch wenn dies für einen Großteil der Einzelstudien nicht zutrifft. Dieses grundsätzlich konservative Vorgehen wurde hier angewendet. Es ist jedoch im vorliegenden Fall keine Situation denkbar, in der der gemeinsame Schätzer vollständig unter −0,2 liegen würde.

Hieraus ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen von Abatacept hinsichtlich Schmerz.

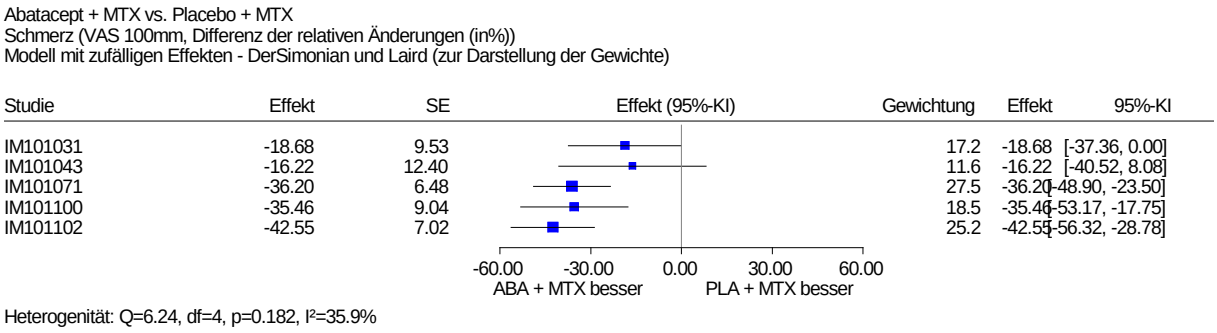


Abbildung 9: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz – VAS 100 mm (Abatacept)

ABA: Abatacept, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, PLA: Placebo, SE: Standardfehler, VAS: visuelle Analogskala, vs: versus

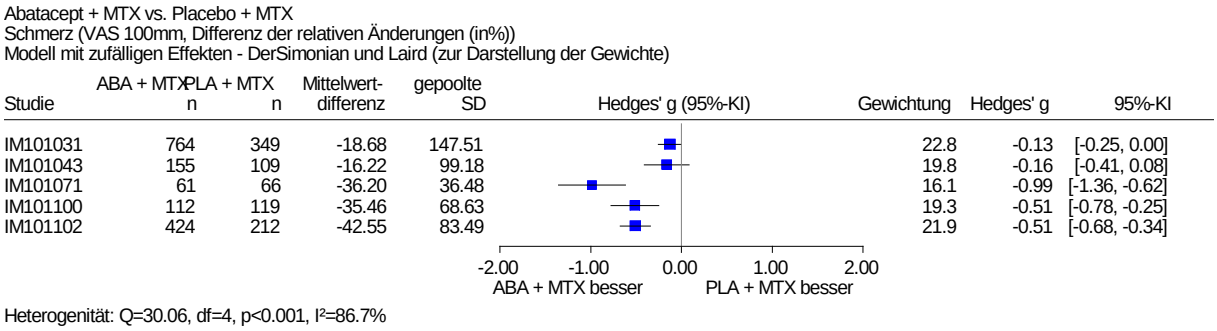


Abbildung 10: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz – VAS 100 mm (Abatacept)

ABA: Abatacept, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten in der Auswertung, PLA: Placebo, SD: Standardabweichung, VAS: visuelle Analogskala, vs: versus

5.2.2.2.3 Globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten

Für alle 5 Studien lagen Ergebnisse für die relevante Studienpopulation zum Endpunkt der globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten vor. In allen Studien wurden die relativen Änderungen der globalen Einschätzung im Vergleich zu Studienbeginn ausgewertet. Die Patienten hatten die Krankheitsaktivität global mittels einer visuellen Analogskala eingeschätzt (siehe Anhang E).

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten

Tabelle 59 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den relativen Änderungen auf der VAS zur globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten auf Endpunktebene. Nur für die Ergebnisse aus einer Studie (IM101043) wurde auf Endpunktebene ein niedriges Verzerrungspotenzial abgeleitet. Für alle anderen Studien war das hohe Verzerrungspotenzial jeweils auf Mängel bei der Umsetzung des ITT-Prinzips zurückzuführen. In der Studie IM101031 wurden ausschließlich Patienten ausgewertet, die die Studie beendet hatten. Für die Studie IM1101071 war dies maßgeblich auf die fehlenden Informationen zur eingesetzten Auswertungsstrategie zurückzuführen. Der Grund für die Studien IM101100 und IM101102 waren jeweils deutlich unterschiedliche Häufigkeiten von Patienten in den Behandlungsgruppen, die die Studie frühzeitig abgebrochen hatten (Unterschied: > 10 Prozentpunkte). Für diese Patienten wurden zwar die zuletzt verfügbaren Beobachtungen fortgeschrieben (LOCF), aber damit ist eine relevante Verzerrung des Effektschätzers möglich. In der Studie IM101102 hatten zudem unter Placebo + MTX möglicherweise deutlich mehr Patienten eine Therapieanpassung erhalten als unter Abatacept + MTX. Wegen des möglichen hohen prozentualen Unterschiedes zwischen den Gruppen konnten sich daher die überlagerten Effekte (Behandlungseffekt durch Abatacept sowie Behandlungseffekt durch Therapieanpassung) verzerrend auf den Gesamteffekt auswirken.

Tabelle 59: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (Abatacept)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
IM101031 (ASSURE)	niedrig	ja	unklar[a]	ja	ja	hoch[a]
IM101043 (ATTEST)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
IM101071	niedrig	ja	unklar[b]	ja	ja	hoch[b]
IM101100	niedrig	ja	nein[c]	ja	ja	hoch[c]
IM101102 (AIM)	niedrig	ja	nein[d]	ja	nein[e]	hoch[d, e]

a: Es wurden ausschließlich Patienten ausgewertet, die die Studie auch beendet hatten (Beobachtungen von 12,9% (Prüfintervention) und 16,5% (Kontrolle) der Patienten wurden nicht berücksichtigt).
b: Keine Angabe zur angewendeten Auswertungsstrategie.
c: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 11,3 % versus Kontrolle: 25,2 %; Gruppenunterschied: 13,9 Prozentpunkte).
d: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 3 % versus Kontrolle: 18,1 %; Gruppenunterschied: 15,1 Prozentpunkte).
e: In die Berechnung des Effekts wurden Patienten mit Therapieanpassung genauso wie Patienten ohne Therapieanpassung berücksichtigt (Dies konnte zu überlagerten Effekten führen.). Möglicherweise unterschiedliche Häufigkeiten der Therapieanpassung von > 10 Prozentpunkten.
ITT: Intention-to-Treat

Ergebnisse zur globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten

In Tabelle 60 sind die Ergebnisse zu den mittleren Änderungen auf der VAS zur globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten dargestellt.

Tabelle 60: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten – VAS 100 mm (Abatacept)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studienende MW (SD)**[c]	**Relative Änderung [%]**[b] **verglichen zu Studienbeginn**[c, d, e] **MW (SE)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[c, d, f]**; p-Wert**
IM101031 (ASSURE) (12 Monate)					
Abatacept + MTX	*747*	*60,12 (19,53)*	*32,54 (23,05)*[g]	*−41,17 (1,68)*[g, h]	−20,53 [−27,96; −13,10][i]; k. A
Placebo + MTX	*349*	*60,54 (20,25)*	*43,03 (24,42)*[g]	*−20,64 (3,40)*[g, h]	
IM101043 (ATTEST) (6 Monate)					
Abatacept + MTX	*154*	*63,95 (22,40)*	*33,88 (23,67)*	*−36,16 (7,10)*[h]	−17,76 [−36,16; 0,64][g]; k. A
Placebo + MTX	*108*	*63,69 (20,44)*	*46,92 (26,13)*	*−18,40 (6,14)*[h]	
IM101071 *(6 Monate)*					
Abatacept + MTX	*61*	*63,5 (20,0)*	*33,4 (20,8)*[j]	*−46,8 (4,6)*[j]	*−33,9* *[−46,4, −21,4];* *< 0,001*
Placebo + MTX	*66*	*67,2 (17,5)*	*54,9 (21,2)*[j]	*−12,9 (4,4)*[j]	
IM101100 (12 Monate)					
Abatacept + MTX	*113*	*60,11 (20,66)*	*31,75 (25,34)*	*−42,25 (12,37)*[k]	*−43,64* *[−77,66, −9,62];* *0,012*
Placebo + MTX	*119*	*62,76 (21,59)*	*48,60 (27,86)*	*1,39 (12,07)*[k]	
IM101102 (AIM) (12 Monate)					
Abatacept + MTX	*424*	*63,10 (20,99)*	*28,95 (23,60)*	*−48,31 (2,87)*	*−28,71* *[−38,47, −18,94];* *<0,001*
Placebo + MTX	*212*	*62,81 (21,46)*	*45,62 (26,92)*	*−19,60 (4,06)*	

(Fortsetzung)

Tabelle 60: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten – VAS 100 mm (Abatacept (Fortsetzung)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: absolute Änderung: keine Angabe
c: Wenn nicht anders angegeben, LOCF-Auswertung der ITT-Population
d: Ergebnis aus ANCOVA, adjustiert nach Vorbehandlung.
e: Negative Änderung bedeutet Verbesserung. Die Ergebnisse aus Studien, in denen positive Änderung als Verbesserung beschrieben wird, sind angepasst (Vorzeichen geändert).
f: Angaben in Prozentpunkten, negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Abatacept + MTX.
g: Studienabbrecher wurden aus der Auswertung ausgeschlossen. Ersetzung fehlender Werte unklar.
h: nicht adjustiert
i: Differenz und Konfidenzintervall: eigene Berechnung
j: Ersetzung fehlender Werte unklar
k: Standardabweichung
ANCOVA: Kovarianzanalyse, ITT: Intention-to-Treat, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, VAS: visuelle Analogskala

Abbildung 11 zeigt die Meta-Analyse der Ergebnisse zu den mittleren Änderungen der globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten. Es zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Abatacept + MTX. Da keine skalenspezifisch validierten bzw. etablierten Relevanzkriterien für den Gruppenunterschied oder keine Responderanalysen zu einer validierten bzw. etablierten MID vorlagen, wurde auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) für die Relevanzbewertung zurückgegriffen (siehe Abbildung 12). Nach Standardisierung der Effekte zeigte sich in der zugehörigen Meta-Analyse eine bedeutsame Heterogenität ($p < 0,2$), sodass kein gemeinsamer Schätzer berechnet wurde. Als erklärender Faktor für die Heterogenität kam der höhere Anteil von Patienten in der Studie IM101071, die eine Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren erhalten hatten, infrage. Eine Analyse ohne diese Studie zeigte keine bedeutsame Heterogenität (siehe Abbildung 13). Sowohl für die Analyse als auch für die Studie IM101071 lag das 95 %-KI der SMD jeweils vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von −0,2. Es wurde daher davon ausgegangen, dass der Effekt nicht in einem sicher irrelevanten Bereich lag. Von den 5 Studien hatten 4 Studien endpunktbezogen ein hohes Verzerrungspotenzial. Hieraus würde sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Abatacept ergeben.

Das hohe Verzerrungspotenzial beruhte für die Studie IM101102 maßgeblich und für die Studie IM101100 ausschließlich auf differenziellen Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit. Für die Studie IM101100 kann von einer konservativen Verzerrung für Abatacept + MTX ausgegangen werden, da der Studienendwert in der Placebo + MTX-Gruppe auf eine mittlere Verschlechterung hindeutet. In der Studie IM101102 kam es darüber hinaus zwar auch möglicherweise zu überlagerten Effekten, deren Verzerrungspotenzials aber als konservativ angesehen wurde, weil sie eher zu einer Verzerrung zuungunsten von

Abatacept + MTX führten. Für die Studie IM101102 war daher eine Sensitivitätsanalyse angezeigt, wie in Abschnitt 4.4.3 beschrieben. Abbildung 14 zeigt das Ergebnis dieser Sensitivitätsanalyse. Bei Betrachtung der SMD in Form von Hedges' g für die Relevanzbewertung zeigte sich für diese Studie, dass das 95 %-KI der SMD vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von −0,2 lag. Für beide Studien war der Effekt daher jeweils nicht allein durch das hohe Verzerrungspotenzial zu erklären und wurde als robust eingestuft.

Hieraus ergibt sich ein Beleg für einen Nutzen von Abatacept hinsichtlich der globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten.

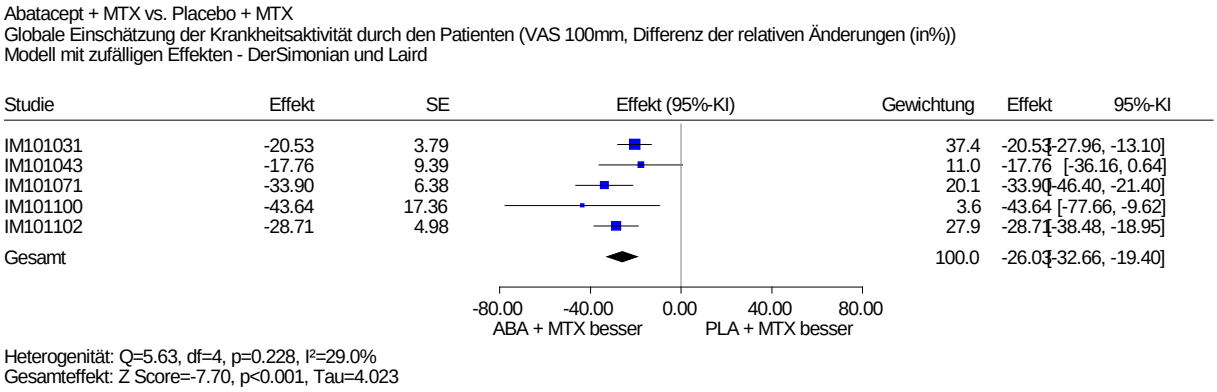


Abbildung 11: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten – VAS 100 mm (Abatacept)

ABA: Abatacept, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, PLA: Placebo, SE: Standardfehler, VAS: visuelle Analogskala, vs: versus

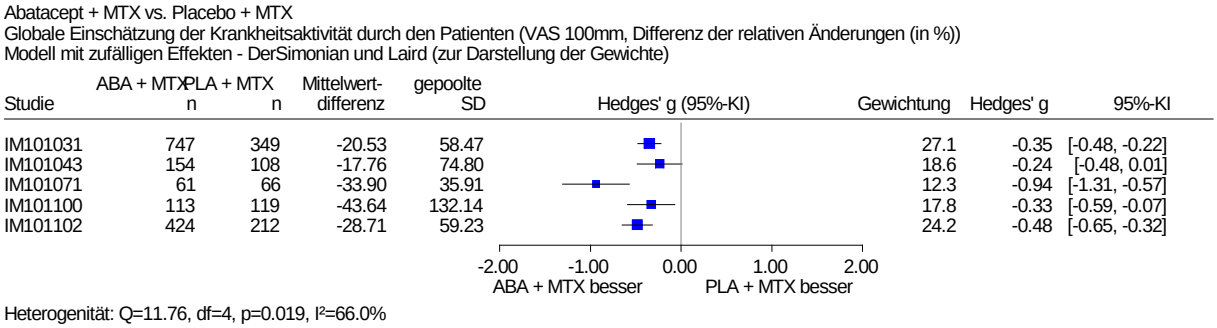


Abbildung 12: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten – VAS 100 mm (Abatacept)

ABA: Abatacept, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten in der Auswertung, PLA: Placebo, SD: Standardabweichung, VAS: visuelle Analogskala, vs: versus

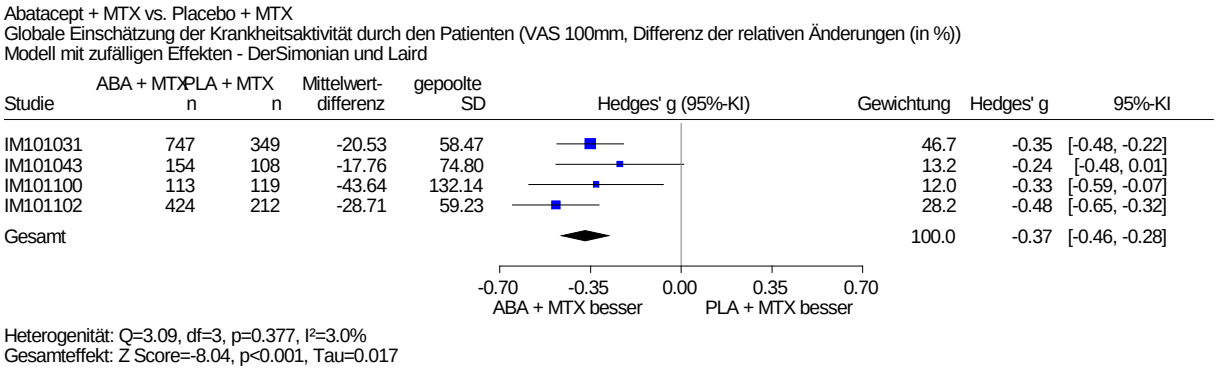


Abbildung 13: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten – VAS 100 mm – ohne Studie IM101071 (Abatacept)

ABA: Abatacept, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten in der Auswertung, PLA: Placebo, SD: Standardabweichung, VAS: visuelle Analogskala, vs: versus

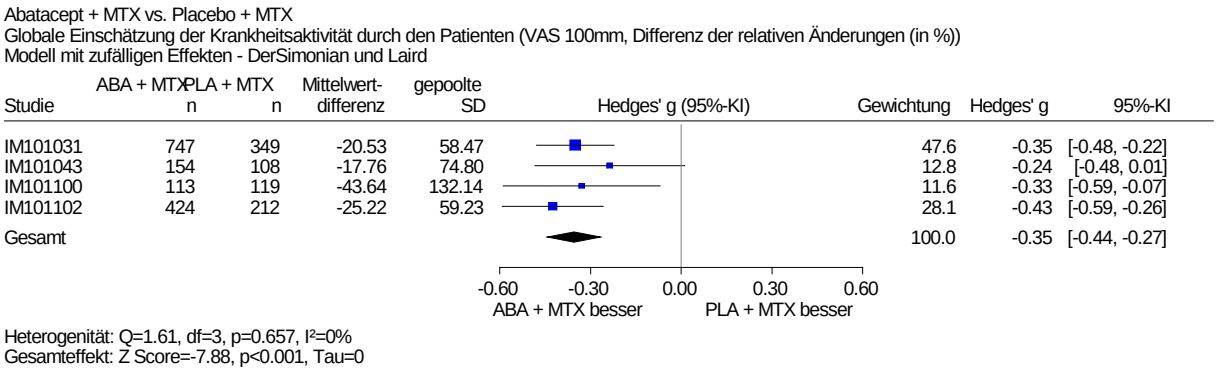


Abbildung 14: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten – VAS 100 mm – ohne Studie IM101071 (Abatacept) – Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses differenzieller Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit in der Studie IM101102

ABA: Abatacept, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten in der Auswertung, PLA: Placebo, SD: Standardabweichung, VAS: visuelle Analogskala, vs: versus

5.2.2.2.4 Einschätzung der allgemeinen Gesundheit durch den Patienten

Die Einschätzung der allgemeinen Gesundheit durch den Patienten wurde in den für den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studien zu Abatacept + MTX nicht untersucht.

5.2.2.2.5 Morgensteifigkeit

Aus 3 der 5 Studien lagen Ergebnisse für die relevante Studienpopulation zum Endpunkt zur Dauer der Morgensteifigkeit vor. Die Dauer der Morgensteifigkeit wurde als absolute Änderung im Vergleich zu Studienbeginn ausgewertet.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Morgensteifigkeit

Tabelle 61 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur absoluten Änderung der Dauer der Morgensteifigkeit auf Endpunktebene. Für die 3 Studien mit Ergebnissen zur Dauer der Morgensteifigkeit wurde auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. Für diesen Endpunkt war das hohe Verzerrungspotenzial jeweils auf die nicht adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips zurückzuführen. So fehlten entweder Informationen zur Ersetzung fehlender Werte (IM101071), ein hoher Anteil Patienten wurde nicht in der Auswertung berücksichtigt (IM101100) oder es hatten unter Placebo + MTX möglicherweise deutlich mehr Patienten eine Therapieanpassung erhalten als unter Abatacept + MTX (IM101102). Wegen des möglichen hohen prozentualen Unterschiedes zwischen den Gruppen in der Studie IM101102 konnten sich daher die überlagerten Effekte (Behandlungseffekt durch Abatacept sowie Behandlungseffekt durch Therapieanpassung) verzerrend auf den Gesamteffekt auswirken. Zudem waren die Anteile nicht berücksichtigter Patienten in der Analyse bedeutsam verschieden.

Bei einer Studie (IM101100) lag der Patientenanteil, der nicht in der Analyse berücksichtigt wurde, bei > 30 %. Die Ergebnisse dieser Studie wurden deshalb nicht bewertet.

Tabelle 61: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Dauer der Morgensteifigkeit (Abatacept)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
IM101031 (ASSURE)	Endpunkt nicht untersucht					
IM101043 (ATTEST)	Endpunkt nicht untersucht					
IM101071	niedrig	ja	nein[a]	ja	ja	hoch[b]
IM101100	niedrig	ja	nein[c]	unklar[d]	ja	hoch[c]
IM101102 (AIM)	niedrig	ja	nein[e]	ja	nein[f]	hoch[e, f]

a: Keine Planung einer Ersetzungsstrategie; aus den Ergebnissen geht hervor, dass fehlende Werte nicht ersetzt wurden (Studiennabbrecher: Prüfintervention: 1,6 %, Kontrolle: 13,6 %).
b: Inadäquate Umsetzung des ITT-Prinzips
c: Hoher Anteil von Patienten, die nicht in der Analyse berücksichtigt wurden (insgesamt 31,6 %), keine Angaben zur Planung einer Ersetzungsstrategie.
d: Durchgeführte ANOVA geht aus der Studienplanung nicht hervor.
e: Hohe und differenzielle Nichtberücksichtigungsanteile (Prüfintervention: 9,9 %, Kontrolle: 24,8%; Gruppenunterschied: 14,9 Prozentpunkte).
f: In die Berechnung des Effekts wurden Patienten mit Therapieanpassung genauso wie Patienten ohne Therapieanpassung berücksichtigt (Dies konnte zu überlagerten Effekten führen.). Möglicherweise unterschiedliche Häufigkeiten der Therapieanpassung von > 10 Prozentpunkten.
ANOVA: Varianzanalyse, ITT: Intention-to-Treat

Ergebnisse zur Morgensteifigkeit

Die Tabelle 62 enthält die Ergebnisse zur mittleren Änderung der Dauer der Morgensteifigkeit.

Tabelle 62: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Dauer der Morgensteifigkeit in Minuten (Abatacept)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studienende MW (SD)**	**Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b, c] **MW (SE)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[b, d]**; p-Wert**
IM101031 (12 Monate)			Endpunkt nicht untersucht		
IM101043 (ATTEST) (6 Monate)			Endpunkt nicht untersucht		
IM101071 *(6 Monate)*					
Abatacept + MTX	*60*	*120,3 (138,7)*	*34,8 (102,5)*[e]	*−82,7 (14,0)*[e]	*−85,4* *[−125,2; −45,7]*[e]*;* *< 0,001*
Placebo + MTX	*57*	*134,1 (150,1)*	*123,5 (160,7)*[e]	*2,7 (14,4)*[e]	
IM101100 (12 Monate)					
Abatacept + MTX	*88*		im vorliegenden Bericht nicht dargestellt[f]		
Placebo + MTX	*72*				
IM101102 (AIM) (12 Monate)					
Abatacept + MTX	*382*	*97,34 (61,36)*	*19,65 (35,43)*	*−74,3*[g] *(2,01)*	*−18,9* *[−26,2; −11,6]*[g]*;* k. A.
Placebo + MTX	*161*	*83,45 (59,10)*	*36,01 (51,31)*	*−55,4*[g] *(3,11)*	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: Ergebnis aus ANCOVA, Änderungen adjustiert nach Vorbehandlung
c: Negative Änderung bedeutet Verbesserung. Die Ergebnisse aus Studien, in denen positive Änderung als Verbesserung beschrieben wird, sind angepasst (Vorzeichen geändert).
d: Negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Abatacept + MTX.
e: Es wurden ausschließlich Patienten ausgewertet, die die Studie zum geplanten Studienende beendet haben.
f: Nur Analyse ohne Ersetzung der fehlenden Werte vorhanden. Da der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten > 30 % sowie der diesbezügliche Gruppenunterschied > 15 % war, werden die Daten nicht dargestellt.
g: Ergebnis vermutlich aus ANCOVA, unklar, für welche Einflussgrößen hierbei adjustiert wurde.
ANCOVA: Kovarianzanalyse, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler

Der hohe Anteil nicht berüchsichtigter Patienten in der Analyse führte dazu, dass das Ergebnis der Studie IM101100 nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen und nicht in der Tabelle 62 dargestellt wurde. Abbildung 15 zeigt die Meta-Analyse der Ergebnisse zur mittleren Änderung der Dauer der Morgensteifigkeit. Es zeigte sich eine sehr hohe Heterogenität ($p < 0,2$), sodass kein gemeinsamer Schätzer berechnet wurde. Als erklärender Faktor für diese Heterogenität kam der höhere Anteil von Patienten in der Studie IM101071, die eine Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren erhalten hatten, infrage. Die Ergebnisse beider Studien waren statistisch signifikant zugunsten von Abatacept + MTX.

Beide Studien hatten endpunktbezogen ein hohes Verzerrungspotenzial. Hieraus würde sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Abatacept ergeben.

Das hohe Verzerrungspotenzial beruhte für die Studie IM101102 maßgeblich auf differenziellen Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit. Darüber hinaus kam es in dieser Studie zwar auch möglicherweise zu überlagerten Effekten, deren Verzerrungspotenzials aber als konservativ angesehen wurde, weil sie eher zu einer Verzerrung zuungunsten von Abatacept + MTX führten. Somit war für diese Studie eine Sensitivitätsanalyse angezeigt, wie in Abschnitt 4.4.3 beschrieben. Abbildung 16 zeigt das Ergebnis dieser Sensitivitätsanalyse. Die Studie zeigte weiterhin ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Abatacept + MTX. Der Effekt wurde daher insgesamt als robust eingestuft.

Zusammenfassend ergibt sich ein Beleg für einen Nutzen von Abatacept hinsichtlich Morgensteifigkeit.

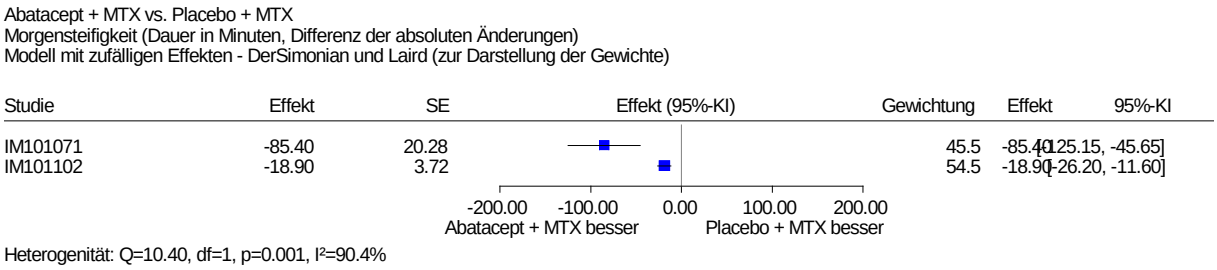


Abbildung 15: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Morgensteifigkeit (Abatacept)

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, SE: Standardfehler, vs: versus

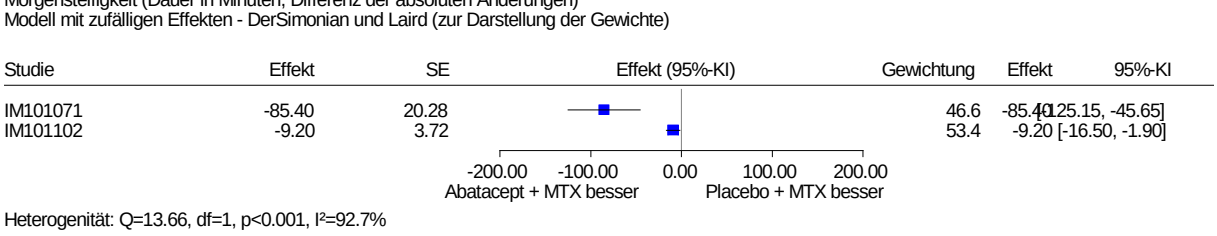


Abbildung 16: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Morgensteifigkeit (Abatacept) – Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses differenzieller Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit in der Studie IM101102

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, SE: Standardfehler, vs: versus

5.2.2.2.6 Fatigue

Nur für eine Studie (IM101102) lagen Ergebnisse für die relevante Studienpopulation zum Endpunkt Fatigue vor. Die Fatigue wurde als absolute Änderung im Vergleich zu Studienbeginn ausgewertet. Zur Erhebung der Fatigue durch den Patienten wurde eine visuelle Analogskala (siehe Anhang E) eingesetzt.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Fatigue

Tabelle 63 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur absoluten Änderung auf der VAS zur Fatigue auf Endpunktebene. Für die Studie IM101102 wurde auf Endpunktebene für die Ergebnisse ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet, was auf einem großen Gruppenunterschied bezüglich Studienabbrechern wegen fehlender Wirksamkeit beruhte. Für diese Patienten wurden zwar die zuletzt verfügbaren Beobachtungen fortgeschrieben (LOCF), aber damit ist eine relevante Verzerrung des Effektschätzers möglich. Zudem hatten unter Placebo + MTX möglicherweise deutlich mehr Patienten eine Therapieanpassung erhalten als unter Abatacept + MTX. Wegen des möglichen hohen prozentualen Unterschiedes zwischen den Gruppen konnten sich daher die überlagerten Effekte (Behandlungseffekt durch Abatacept sowie Behandlungseffekt durch Therapieanpassung) verzerrend auf den Gesamteffekt auswirken.

Tabelle 63: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Fatigue (Abatacept)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
IM101031 (ASSURE)	Endpunkt nicht untersucht					
IM101043 (ATTEST)	Endpunkt nicht untersucht					
IM101071	Endpunkt nicht untersucht					
IM101100	Endpunkt nicht untersucht					
IM101102 (AIM)	niedrig	ja	nein[a]	ja	nein[b]	hoch[a, b]

a: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 3 % versus Kontrolle: 18,1 %; Gruppenunterschied: 15,1 Prozentpunkte).
b: In die Berechnung des Effekts wurden Patienten mit Therapieanpassung genauso wie Patienten ohne Therapieanpassung berücksichtigt (Dies konnte zu überlagerten Effekten führen.). Möglicherweise unterschiedliche Häufigkeiten der Therapieanpassung von > 10 Prozentpunkten.
ITT: Intention-to-Treat, MTX: Methotrexat

Ergebnisse zur Fatigue

In Tabelle 64 sind die Ergebnisse zur absoluten Änderung auf der VAS zur Fatigue dargestellt.

Tabelle 64: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Fatigue – VAS 100 mm (Abatacept)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studienbeginn MW (SD)**	**Wert zum Studien-ende MW (SD)**	**Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b, c] **MW (SE)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[b, d]**; p-Wert**
IM101031 (ASSURE) (12 Monate)			Endpunkt nicht untersucht		
IM101043 (ATTEST) (6 Monate)			Endpunkt nicht untersucht		
IM101071 *(6 Monate)*			Endpunkt nicht untersucht		
IM101100 (12 Monate)			Endpunkt nicht untersucht		
IM101102 (AIM) (12 Monate)					
Abatacept + MTX	*423*	*63,38 (23,06)*	k. A.	*−26,5 (1,23)*	*−10,1* *[−14,3; −5,91]*;k. A.
Placebo + MTX	*212*	*65,87 (22,77)*	k. A.	*−16,4 (1,74)*	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: Wenn nicht anders angegeben, LOCF-Auswertung der ITT-Population,. Ergebnis aus ANCOVA adjustiert nach Baseline
c: Negative Änderung bedeutet Verbesserung
d: Negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Abatacept + MTX.
ANCOVA: Kovarianzanalyse, ITT: Intention-to-Treat, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, VAS: visuelle Analogskala

In der Studie IM101102 zeigte sich hinsichtlich der absoluten Änderung auf der VAS zur Fatigue statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Abatacept + MTX. Da keine skalenspezifisch validierten bzw. etablierten Relevanzkriterien für den Gruppenunterschied oder keine Responderanalysen zu einer validierten bzw. etablierten MID vorlagen, wurde auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) für die Relevanzbewertung zurückgegriffen. Es zeigte sich eine SMD [95 %-KI] von −0,40 [−0,56; −0,23]. Das 95 %-KI der SMD lag vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von −0,2. Deswegen konnte davon ausgegangen werden, dass der Effekt nicht in einem sicher irrelevanten Bereich lag. Das Ergebnis beruhte auf einer Studie mit einem endpunktbezogen hohen Verzerrungspotenzial. Hieraus würde sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen von Abatacept ergeben.

Das hohe Verzerrungspotenzial beruhte für die Studie IM101102 maßgeblich auf differenziellen Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit. Es kam darüber hinaus zwar auch möglicherweise zu überlagerten Effekten, deren Verzerrungspotenzials aber als konservativ angesehen wurde, weil sie eher zu einer Verzerrung zuungunsten von Abatacept + MTX führten. Somit war für diese Studie eine Sensitivitätsanalyse angezeigt, wie in Abschnitt 4.4.3 beschrieben. Bei Betrachtung der SMD in Form von Hedges' g für die Relevanzbewertung zeigte sich eine SMD [95 %-KI] von −0,28 [−0,45; −0,12]. Das 95 %-KI der SMD lag nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von −0,2. Der Effekt wurde daher nicht als robust eingestuft. Dass der beobachtete Gruppenunterschied in einem nicht irrelevanten Bereich lag, konnte damit möglicherweise durch systematische Verzerrung begründet sein.

Hieraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen von Abatacept hinsichtlich Fatigue.

5.2.2.2.7 Schlafqualität

Nur für eine Studie (IM101102) lagen Ergebnisse für die relevante Studienpopulation für den Endpunkt Schlafqualität vor. Die Schlafqualität wurde als absolute Änderung im Vergleich zu Studienbeginn ausgewertet. Zur Erhebung der Schlafqualität wurde der Symptom Problem Index (SPI) des Medical Outcome Study (MOS)-Sleep eingesetzt (siehe Anhang E). Ob der SPI I oder II verwendet wurde, ging aus dem Studienbericht nicht hervor.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Schlafqualität

Tabelle 65 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur absoluten Änderung auf dem SPI auf Endpunktebene. Für die Studie IM101102 wurde auf Endpunktebene für die Ergebnisse ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet, was auf einem großen Gruppenunterschied bezüglich Studienabbrechern wegen fehlender Wirksamkeit beruhte. Für diese Patienten wurden zwar die zuletzt verfügbaren Beobachtungen fortgeschrieben (LOCF), aber damit war eine relevante Verzerrung des Effektschätzers möglich. Zudem konnten sich in der Studie IM101102 wegen des möglichen hohen prozentualen Unterschiedes zwischen den Gruppen überlagerte Effekte (Behandlungseffekt durch Abatacept sowie Behandlungseffekt durch Therapieanpassung) verzerrend auf den Gesamteffekt auswirken (siehe auch vorangegangene Endpunkte).

Tabelle 65: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schlafqualität (Abatacept)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
IM101031 (ASSURE)	Endpunkt nicht untersucht					
IM101043 (ATTEST)	Endpunkt nicht untersucht					
IM101071	Endpunkt nicht untersucht					
IM101100	Endpunkt nicht untersucht					
IM101102 (AIM)	niedrig	ja	nein[a]	ja	nein[b]	hoch[a, b]

a: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 3 % versus Kontrolle: 18,1 %; Gruppenunterschied: 15,1 Prozentpunkte).
b: In der Berechnung des Effekts wurden Patienten mit Therapieanpassung genauso wie Patienten ohne Therapieanpassung berücksichtigt (Dies konnte zu überlagerten Effekten führen.). Möglicherweise unterschiedliche Häufigkeiten der Therapieanpassung von > 10 Prozentpunkten.
ITT: Intention-to-Treat, MTX: Methotrexat

Ergebnisse zur Schlafqualität

In Tabelle 66 sind die Ergebnisse zur absoluten Änderung auf dem SPI dargestellt.

Tabelle 66: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schlafqualität – SPI des MOS-Sleep (Abatacept)

Studie **Gruppe**	**N[a]**	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studien-ende MW (SD)[b]**	**Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn[b, c] MW (SE)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz[c, d] [95 %-KI]; p-Wert**
IM101031 (12 Monate)	Endpunkt nicht untersucht				
IM101043 (ATTEST) (6 Monate)	Endpunkt nicht untersucht				
IM101071 *(6 Monate)*	Endpunkt nicht untersucht				
IM101102 (AIM) (12 Monate)	Endpunkt nicht untersucht				
IM101102 (AIM) (12 Monate)					
Abatacept + MTX	*423*	*43,11 (20,51)*	k. A.	*−10,4[e] (0,72)*	*−3,60* *[−6,04; −1,17][e]*;k. A.
Placebo + MTX	*212*	*44,05 (19,07)*	k. A.	*−6,75[e] (1,01)*	

(Fortsetzung)

Tabelle 66: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schlafqualität – SPI des MOS-Sleep (Abatacept) (Fortsetzung)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: LOCF-Auswertung der ITT-Population.
c: Negative Änderung bedeutet Verbesserung.
d: Negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Abatacept + MTX.
e: Ergebnis aus ANCOVA, adjustiert nach Baseline-Werten.
ANCOVA: Kovarianzanalyse, ITT: Intention-to-Treat, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MOS: Medical Outcomes Study, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, SPI: Sleep Problem Index

Die Studie IM101102 zeigte für die absoluten Änderung auf dem SPI ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Abatacept + MTX. Da keine skalenspezifisch validierten bzw. etablierten Relevanzkriterien für den Gruppenunterschied oder keine Responderanalysen zu einer validierten bzw. etablierten MID vorlagen, wurde auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) für die Relevanzbewertung zurückgegriffen. Es zeigte sich eine SMD [95 %-KI] von −0,24 [−0,41; −0,08]. Das 95 %-KI der SMD lag nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von −0,2. Es war daher möglich, dass der Effekt in einem irrelevanten Bereich lag.

Hieraus ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen von Abatacept hinsichtlich der Schlafqualität.

5.2.2.2.8 Zusammenfassung der Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis

Es ergibt sich ein Beleg für einen Nutzen von Abatacept hinsichtlich der Symptomatik der rheumatoiden Arthritis bezogen auf schmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke, die globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten und die Morgensteifigkeit. Es ergibt sich einen Anhaltspunkt für einen Nutzen im Hinblick auf Fatigue und keinen Beleg auf einen Nutzen im Hinblick auf Schmerz und Schlafqualität.

5.2.2.3 Strukturelle Gelenkveränderungen

Strukturelle Gelenkveränderungen wurden in den für den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studien zu Abatacept + MTX nicht untersucht.

5.2.2.4 Körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens

Aus allen Studien lagen Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus vor. Der körperliche Funktionsstatus wurde in 4 Studien mittels des Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) und nur in einer Studie (IM101100) mittels modified HAQ (mHAQ) erhoben (zur Beschreibung der Instrumente siehe Anhang E). Es lagen sowohl Ergebnisse zu absoluten (3 Studien) und zu relativen Änderungen (2 Studien) des körperlichen

Funktionsstatus im Vergleich zu Studienbeginn als auch aus Responderanalysen vor. Bis auf die Studie IM101031, für die ausschließlich Ergebnisse zu Änderungen vorlagen, lagen für die anderen 4 Studien beide Operationalisierungen vor. Neben der validierten MID von 0,22 wurden auch die Schwellenwerte 0,3 und 0,5 untersucht. Diese beiden Schwellenwerte stellen strengere Kriterien als 0,22 dar. Sie wurden auch für die vorliegende Nutzenbewertung akzeptiert (siehe Abschnitt 4.4.1).

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus

Tabelle 67 enthält das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Änderungen auf dem HAQ-DI bzw. mHAQ auf Endpunktebene. Nur für eine Studie (IM101043) wurde auf Endpunktebene ein niedriges Verzerrungspotenzial der Ergebnisse abgeleitet. Das hohe Verzerrungspotenzial war für alle anderen Studien auf die Mängel bei der Umsetzung des ITT-Prinzips zurückzuführen. Für die Studie IM 101100 waren die Responderanalysen für die Schwellenwerte 0,22 und 0,5 ungeplant durchgeführt. Darüber hinaus konnten sich in der Studie IM101102 wegen des möglichen hohen prozentualen Unterschiedes zwischen den Gruppen hinsichtlich Patienten mit und ohne Therapieanpassung überlagerte Effekte (Behandlungseffekt durch Abatacept sowie Behandlungseffekt durch Therapieanpassung) verzerrend auf den Gesamteffekt auswirken. Zudem lagen diesbezüglich möglicherweise bedeutsame Gruppenunterschiede im relevanten Studienzeitraum vor (siehe auch Abschnitt 5.2.2.2).

Tabelle 67: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: körperlicher Funktionsstatus (Abatacept)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
IM101031 (ASSURE)[a]	niedrig	ja	unklar[b]	ja	ja	hoch[b]
IM101043 (ATTEST)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
IM101071	niedrig	ja	unklar[c] / nein[d]	ja	ja	hoch[c, d]
IM101100	niedrig	ja	nein[e]	ja[f]	ja	hoch[e]
IM101102 (AIM)	niedrig	ja	nein[g]	ja	nein[h]	hoch[g, h]

(Fortsetzung)

Tabelle 67: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: körperlicher Funktionsstatus (Abatacept) (Fortsetzung)

a: Aus dieser Studie lagen keine adäquaten Responderanalysen vor, daher gelten die Einschätzungen in diesem Fall ausschließlich für die Ergebnisse zu den Änderungen des körperlichen Funktionsstatus. b: Unklarer Umgang mit Studienabbrechern. c: Gilt für Ergebnisse zu Änderungen: keine Angabe zur angewendeten Auswertungsstrategie d: gilt für Ergebnisse aus Responderanalysen: bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten (Prüfintervention: 1,6 %, Kontrolle: 13,6 %, Gruppenunterschied 12 Prozentpunkte). e: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 11,3 % versus Kontrolle 25,2 %; Gruppenunterschied: 13,9 Prozentpunkte). Insgesamt traten die meisten Studienabbrecher in beiden Gruppen in den ersten 6 Monaten der Studie auf. f: Aus dem Ergebnisteil gehen neben der geplanten Analyse zum Schwellenwert 0,3 auch ungeplante Analysen für die Schwellenwerte 0,22 und 0,5 hervor, für die hier „unklar“ gilt. Allerdings entspricht das Kriterium 0,22 dem validierten Schwellenwert. g: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzieller Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 3 % versus Kontrolle: 18,1 %; Gruppenunterschied: 15,1 Prozentpunkte). h: In die Berechnung des Effekts wurden Patienten mit Therapieanpassung genauso wie Patienten ohne Therapieanpassung berücksichtigt (Dies konnte zu überlagerten Effekten führen.). Möglicherweise unterschiedliche Häufigkeiten der Therapieanpassung von > 10 Prozentpunkten. ITT: Intention-to-Treat, MTX: Methotrexat

Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus

Änderungen des HAQ

Die Ergebnisse zu den Änderungen auf dem HAQ-DI bzw. mHAQ finden sich in Tabelle 68.

Tabelle 68: Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus – Änderungen (Abatacept)

Studie **Gruppe**	**Skala**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studien-ende MW (SD)**[b]	**Absolute Änderung verglichen zu Studien-beginn**[b, c] **MW (SE)**	**Gruppen-unterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[d]**; p-Wert**
IM101031 (12 Monate)						
Abatacept + MTX	HAQ-DI	*748*	*1,49 (0,63)*[e]	*1,01 (0,69)*[e]	−0,47 *(0,02)*[e]	−0,21 [−0,28, −0,14][f]; k. A.
Placebo + MTX		*346*	*1,50 (0,65)*[e]	*1,24 (0,72)*[e]	−0,26 *(0,03)*[e]	
IM101043 (ATTEST) (6 Monate)						
Abatacept + MTX	HAQ-DI	*156*	*1,76 (0,60)*	*1,07 (0,73)*	*−0,69*[g] *(0,05)*	*−0,38* *[−0,53, −0,23]*[g]*;* *< 0,001*
Placebo + MTX		*109*	*1,77 (0,66)*	*1,45 (0,71)*	*−0,31*[g] *(0,06)*	

(Fortsetzung)

Tabelle 68: Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus – Änderungen (Abatacept (Fortsetzung)

Studie **Gruppe**	**Skala**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studien-ende MW (SD)**[b]	**Absolute Änderung verglichen zu Studien-beginn**[b, c] **MW (SE)**	**Gruppen-unterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[d]**; p-Wert**
IM101071 *(6 Monate)*					Relative Änderung [%]	
Abatacept + MTX	HAQ-DI	*60*	*1,4 (0,6)*[h]	*0,8 (0,6)*[h]	*−40,3*[g] *(5,7)*[h]	*−33,1* *[−49,0; −17,3]*[g]*;* *< 0,001*
Placebo + MTX		*64*	*1,6 (0,7)*[h]	*1,4 (0,7)*[h]	*−7,2*[g] *(5,6)*[h]	−0,45 [−0,68; −0,21][i]; k. A.
IM101100 (12 Monate)					Relative Änderung [%]	
Abatacept + MTX	mHAQ	*109*	*1,03 (0,50)*	*0,60 (0,54)*	*−42,49*[g] *(5,05)*	*−32,24* *[16,14; 48,33]*[g]*;* < 0,001
Placebo + MTX		*111*	*1,05 (0,51)*	*0,88 (0,57)*	*−10,26*[g] *(5,00)*	−0,33 [−0,47; −0,19][i]; k. A.
IM101102 (AIM) (12 Monate)						
Abatacept + MTX	HAQ-DI	*422*	*1,69 (0,65)*	*1,04 (0,70)*[j]	*−0,66*[g] *(0,03)*	*−0,29* *[−0,38; −0,19]*[g]*;* *< 0,001*
Placebo + MTX		*212*	*1,69 (0,58)*	*1,34 (0,70)*[j]	*−0,37*[g] *(0,04)*	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: LOCF-Auswertung der ITT-Population.
c: Negative Änderung bedeutet Verbesserung. Die Ergebnisse aus Studien, in denen positive Änderung als Verbesserung beschrieben wird, sind angepasst (Vorzeichen geändert).
d: Negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Abatacept + MTX (Gruppenunterschiede bei relativen Änderungen sind angegeben in Prozentpunkten).
e: Studienabbrecher wurden aus der Auswertung ausgeschlossen. Ersetzungsstrategie unklar
f: Differenz und Konfidenzintervall: eigene Berechnung
g: Ergebnis aus ANCOVA, Änderungen adjustiert nach Baseline-Werten.
h: Ersetzung fehlender Werte unklar; Varianz in Studienbericht als SD angeben.
i: Differenz der absoluten Änderungen und zugehöriges Konfidenzintervall, eigene Berechnung aus Angaben zu relativen Änderungen.
j: Endwerte für 415 / 208 Patienten

ANCOVA: Kovarianzanalyse, HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index, ITT: Intention-to-Treat, k. A.: keine Angabe, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, mHAQ: modifizierte HAQ (modified HAQ), MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler

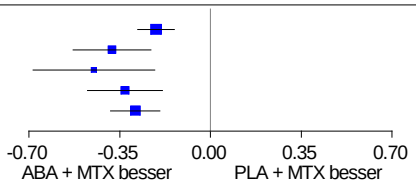
Da in 2 der 5 Studien ausschließlich Ergebnisse zur relativen Änderung vorlagen, wurden, um für die Meta-Analyse ein einheitliches Messniveau zu erreichen, absolute Änderungen für diese Studien aus den relativen Änderungen berechnet. Abbildung 17 zeigt die Meta-Analyse der Ergebnisse zu den Änderungen auf dem HAQ-DI bzw. mHAQ. Es zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität ($p < 0,2$), sodass kein gemeinsamer Schätzer berechnet wurde. Als erklärender Faktor für diese Heterogenität kam zunächst der höhere Anteil von Patienten in der Studie IM101071, die eine Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren erhalten hatten, infrage. Auf eine Analyse ohne diese Studie wurde verzichtet, da ohnehin alle Studien einen gleichgerichteten statistisch signifikanten Unterschied für diesen Endpunkt zugunsten von Abatacept + MTX zeigten und somit keine andere Aussage hätte abgeleitet werden können. Da aber nicht für alle Studien skalenspezifisch validierte bzw. etablierte Relevanzkriterien für den Gruppenunterschied oder Responderanalysen vorlagen, wurde für die Ergebnisse zu den Änderungen auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) für die Relevanzbewertung zurückgegriffen (siehe Abbildung 18). Hier zeigte sich infolge der geänderten Berechnung der Effektschätzer keine bedeutsame Heterogenität mehr, weshalb ein gemeinsamer Schätzer angegeben wurde. Dieser wurde jedoch nur für eine Beurteilung der (Ir-)Relevanz herangezogen. Das 95 %-KI der SMD lag vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von −0,2. Es wurde daher davon ausgegangen, dass der Effekt nicht in einem sicher irrelevanten Bereich lag. Aus den 5 Studien hatten 4 Studien ein endpunktbezogenes hohes Verzerrungspotenzial.

Für die Studie IM101100 war das hohe Verzerrungspotenzial ausschließlich darauf zurückzuführen, dass in der Placebo + MTX-Gruppe deutlich mehr Patienten die Studie wegen fehlender Wirksamkeit frühzeitig abgebrochen hatten als in der Abatacept + MTX-Gruppe. Somit wäre für diese Studie eine Sensitivitätsanalyse angezeigt gewesen, wie in Abschnitt 4.4.3 beschrieben. Auf diese Analyse wurde verzichtet, siehe zur Begründung den Absatz „Zusammenfassende Aussage zum körperlichen Funktionsstatus“ (S. 95).

Hieraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Effekt zugunsten von Abatacept hinsichtlich des körperlichen Funktionsstatus.

Abatacept + MTX vs. Placebo + MTX
Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI bzw. mHAQ, Differenz der absoluten Änderungen)
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

Studie	Effekt	SE	Gewichtung	Effekt	95%-KI
IM101031	-0.21	0.04	31.8	-0.21	[-0.28, -0.14]
IM101043	-0.38	0.08	16.4	-0.38	[-0.53, -0.23]
IM101071	-0.45	0.12	8.6	-0.45	[-0.69, -0.21]
IM101100	-0.33	0.07	17.1	-0.33	[-0.47, -0.19]
IM101102	-0.29	0.05	26.1	-0.29	[-0.39, -0.19]



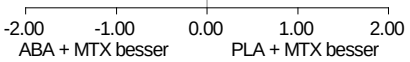
Heterogenität: Q=7.96, df=4, p=0.093, I²=49.8%

Abbildung 17: Meta-Analyse für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus – HAQ Änderungen (Abatacept)

ABA: Abatacept, HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index, KI: Konfidenzintervall, mHAQ: modified Health Assessment Questionnaire, MTX: Methotrexat, PLA: Placebo, SE: Standardfehler, vs: versus

Abatacept + MTX vs. Placebo + MTX
Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI bzw. mHAQ, Differenz der absoluten Änderungen)
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	ABA + MTX n	PLA + MTX n	Mittelwert-differenz	gepoolte SD	Gewichtung	Hedges' g	95%-KI
IM101031	748	346	-0.21	0.55	37.3	-0.38	[-0.51, -0.25]
IM101043	156	109	-0.38	0.61	14.8	-0.62	[-0.87, -0.37]
IM101071	60	64	-0.45	0.67	7.8	-0.67	[-1.03, -0.31]
IM101100	109	111	-0.33	0.55	13.0	-0.60	[-0.87, -0.33]
IM101102	422	212	-0.29	0.58	27.1	-0.50	[-0.67, -0.34]
Gesamt					100.0	-0.50	[-0.61, -0.39]



Heterogenität: Q=5.29, df=4, p=0.259, I²=24.4%
Gesamteffekt: Z Score=-9.21, p<0.001, Tau=0.060

Abbildung 18: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus – HAQ Änderungen (Abatacept)

ABA: Abatacept, HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index, KI: Konfidenzintervall, mHAQ: modified Health Assessment Questionnaire, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten in der Auswertung, PLA: Placebo, SD: Standardabweichung, vs: versus

Responderanalysen zum HAQ

Die Ergebnisse zu den Responderanalysen zum HAQ-DI bzw. mHAQ finden sich in Tabelle 69.

Tabelle 69: Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus – Responderanalysen (Abatacept)

Studie **Gruppe**	**Skala**	**N**[a]	**Patienten mit Response (Änderung ≤ −0,22[b])**		**Patienten mit Response (Änderung ≤ −0,3[b])**		**Patienten mit Response (Änderung ≤ −0,5[b])**	
			n (%)	**Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert**	**n (%)**	**Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert**	**n (%)**	**Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert**
IM101031 (12 Monate)					Endpunkt nicht untersucht			
IM101043 (ATTEST) (6 Monate)								
Abatacept + MTX	HAQ-DI	156	Schwellenwert nicht untersucht		*96* (61,5)	*RD*[c]*: 20,6 [7,7; 33,6]; 0,001*	Schwellenwert nicht untersucht	
Placebo + MTX		110			*45* (40,9)	OR[d]: 2,31 [1,40; 3,80]		
IM101071 *(6 Monate)*								
Abatacept + MTX	HAQ-DI	*61*	Schwellenwert nicht untersucht		*37 (60,7)*	*RD*[c]*: 36,4 [20,4; 52,5];* k. A.	Schwellenwert nicht untersucht	
Placebo + MTX		*66*			*16 (24,2)*	OR[d]:4,82 [2,25; 10,32]		
IM101100 (12 Monate)								
Abatacept + MTX	mHAQ	115	*57* (49,6)	*RD*[c]*: 21,8 [9,4; 34,3];* < 0,001	*44 (38,3)*	*RD*[c]*: 18,1 [6,5; 29,7]; 0,002*	*36 (31,3)*	*RD*[c]*: 12,8 [1,8; 23,9]; 0,023*
Placebo + MTX		119	*33* (27,7)	OR[d]: 2,56 [1,49; 4,41]	*24 (20,2)*	OR[d]: 2,45 [1,37; 4,40]	*22 (18,5)*	OR[d]: 2,01 [1,09; 3,69], k. A.
IM101102 (AIM) (12 Monate)								
Abatacept + MTX	HAQ-DI	*424*	Schwellenwert nicht untersucht		*270* (63,7)	RD[c]: 24,4 [15,9; 32,9]; < 0,001	Schwellenwert nicht untersucht	
Placebo + MTX		*214*			*84* (39,3)	OR[d]: 2,71 [1,93; 3,81]		

(Fortsetzung)

Tabelle 69: Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus – Responderanalysen (Abatacept (Fortsetzung)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung berücksichtigt wurden.
b: Studienabbrecher werden als „Nonresponder“ ausgewertet.
c: Risikodifferenz (Differenz des Anteils mit Response in der Interventionsgruppe und des Anteils mit Response in der Kontrollgruppe), Angaben in %.
d: Eigene Berechnung, asymptotisch
HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index, KI: Konfidenzintervall, mHAQ: modifizierte Health Assessment Questionnaire (modified HAQ), MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Response, OR: Odds Ratio, RD: Risiko Differenz

Aus allen 4 Studien mit Responderanalysen zum HAQ-DI bzw. mHAQ lagen Analysen für den Schwellenwert ≤ −0,3 vor. Abbildung 19 zeigt die Meta-Analyse hierzu. Es zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Abatacept + MTX (auch die in der Studie IM101100 posthoc durchgeführten Responderanalysen zu den Schwellenwerten ≤ −0,22 und ≤ −0,5 zeigten jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis). Aus den 4 Studien hatten 3 Studien ein endpunktbezogenes hohes Verzerrungspotenzial. Hieraus würde sich ein Hinweis auf einen Effekt von Abatacept ergeben. Da in den Studien IM101071, IM101100 und IM101102 für den Schwellenwert ≤ −0,3 das hohe Verzerrungspotenzial ausschließlich auf den insgesamt differenziellen Abbruchraten über alle Abbruchgründe hinweg (IM101071, IM101102) und an differenziellen Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (IM101100) beruhte, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, wie sie in Abschnitt 4.4.3 für diese beiden Situationen definiert wurden. Der Grund der überlagerten Effekte, der in der Studie IM101102 außerdem zu einem hohen Verzerrungspotenzial führte, wurde für die vorliegende Nutzenbewertung als Verzerrung zuungunsten von Abatacept + MTX angesehen, da dies eher zu einer Verkleinerung des Effekts führen könnte. Abbildung 20 zeigt das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen. Trotz konservativer Annahmen für die Verumgruppe zeigte sich weiterhin ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Abatacept + MTX. Der Effekt wurde daher insgesamt als robust eingestuft.

Auf dieser Basis zeigt sich ein Beleg für einen Effekt zugunsten von Abatacept hinsichtlich des körperlichen Funktionsstatus.

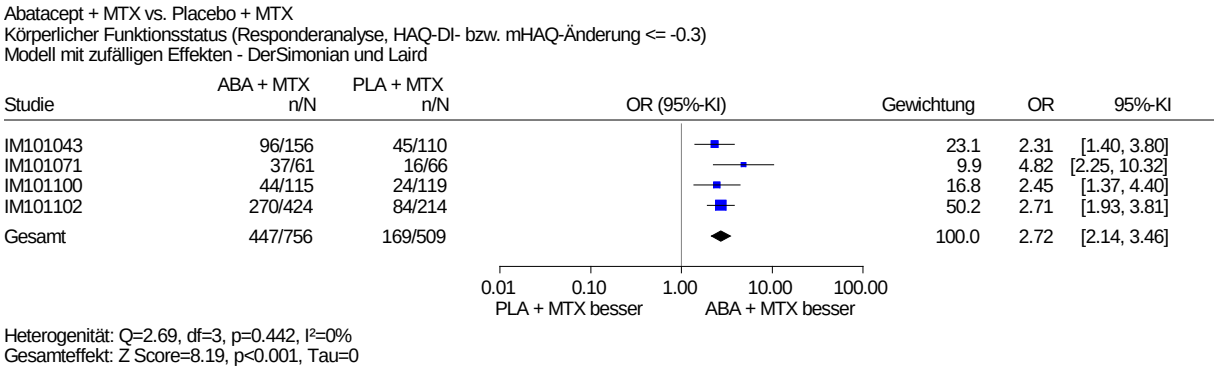


Abbildung 19: Meta-Analyse für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus – Responderanalyse zum Kriterium Änderung des HAQ ≤ −0,3 (Abatacept)

ABA: Abatacept, HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index, KI: Konfidenzintervall, mHAQ: modified Health Assessment Questionnaire, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Response, N: Anzahl Patienten in der Auswertung, OR: Odds Ratio, PLA: Placebo, vs: versus

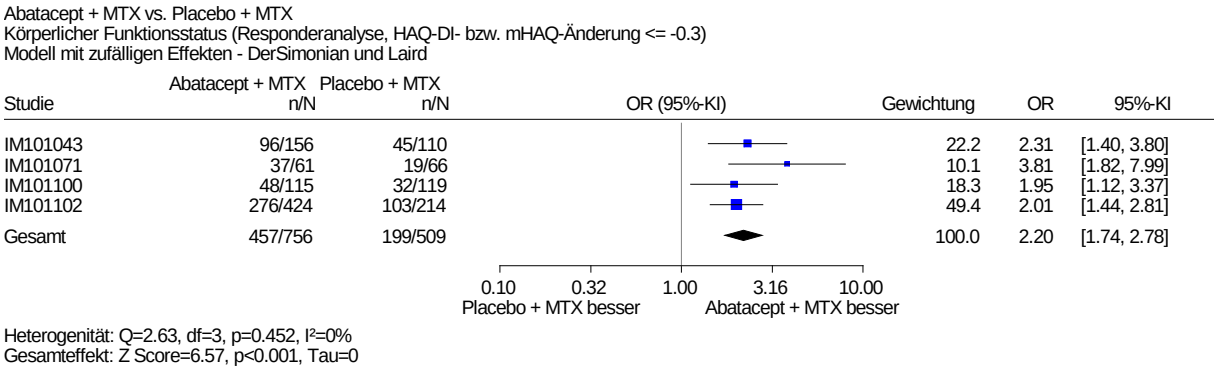


Abbildung 20: Meta-Analyse für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus – Responderanalyse zum Kriterium Änderung des HAQ ≤ −0,3. Sensitivitätsanalyse mit ersetzten Beobachtungen von Studienabbrechern (IM101071, IM101102) bzw. Studienabbrechern wegen fehlender Wirksamkeit (IM101100)

ABA: Abatacept, HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index, KI: Konfidenzintervall, mHAQ: modified Health Assessment Questionnaire, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Response, N: Anzahl Patienten in der Auswertung, OR: Odds Ratio, vs: versus

Zusammenfassende Aussage zum körperlichen Funktionsstatus

Da die Ergebnisse zu den Änderungen des HAQ denen der Responderanalysen nicht widersprechen, ergibt sich zusammenfassend hieraus ein Beleg für einen Nutzen von Abatacept hinsichtlich des körperlichen Funktionsstatus. Auf eine Sensitivitätsanalyse zur Studie IM101100 für die Änderungen des HAQ wurde verzichtet, da bereits auf Basis der Responderanalysen der Effekt als robust eingeschätzt wurde.

5.2.2.5 Soziales Funktionsniveau (Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben)

Das soziale Funktionsniveau wurde in den für den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studien zu Abatacept + MTX nicht untersucht.

5.2.2.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Aus 4 der 5 Studien lagen Ergebnisse zu diesem Endpunkt für die relevante Studienpopulation vor. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in allen Studien als absolute Änderung im Vergleich zu Studienbeginn ausgewertet. Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in allen Studien der Health Survey Short Form (SF)-36 (siehe Anhang E) eingesetzt.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 70 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der absoluten Änderungen auf dem SF-36 auf Endpunktebene. Nur für die Studie IM101043 konnte auf Endpunktebene von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden. Das hohe Verzerrungspotenzial der anderen Studien lag jeweils daran, dass unter Placebo + MTX deutlich mehr Patienten die Studien abbrachen als unter Abatacept + MTX. Für die Studien

IM101100 und IM101102 bezog sich dieser Unterschied explizit auf den Abbruchgrund der fehlenden Wirksamkeit. Für diese Patienten wurden zwar die zuletzt verfügbaren Beobachtungen fortgeschrieben (LOCF), aber damit war eine relevante Verzerrung des Effektschätzers möglich. In der Studie IM101102 konnten sich wegen des möglichen hohen prozentualen Unterschiedes zwischen den Gruppen hinsichtlich Patienten mit und ohne Therapieanpassung überlagerte Effekte (Behandlungseffekt durch Abatacept sowie Behandlungseffekt durch Therapieanpassung) verzerrend auf den Gesamteffekt auswirken.

Tabelle 70: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: gesundheitsbezogene Lebensqualität SF-36 (Abatacept)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
IM101031 (ASSURE)	Endpunkt nicht untersucht					
IM101043 (ATTEST)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
IM101071	niedrig	ja	nein[a]	ja	ja	hoch[a]
IM101100	niedrig	ja	nein[b]	ja	ja	hoch[b]
IM101102 (AIM)	niedrig	ja	nein[c]	ja	nein[d]	hoch[c, d]

a: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten (Prüfintervention: 1,6 %, Kontrolle: 13,6 %, Gruppenunterschied 12 Prozentpunkte).
b: Differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 11,3 % versus Kontrolle: 25,2 %; Gruppenunterschied: 13,9 Prozentpunkte).
c: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 3 % versus Kontrolle: 18,1 %; Gruppenunterschied: 15,1 Prozentpunkte).
d: In die Berechnung des Effekts wurden Patienten mit Therapieanpassung genauso wie Patienten ohne Therapieanpassung berücksichtigt (Dies konnte zu überlagerten Effekten führen.) **(**möglicherweise unterschiedliche Häufigkeiten der Therapieanpassung von > 10 Prozentpunkten).
ITT: Intention-to-Treat

Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

In Tabelle 71 sind die Ergebnisse zu den absoluten Änderungen auf dem SF-36 dargestellt.

Tabelle 71: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SF-36 (Abatacept)

Studie **Subskala** **Intervention**	**N**[a]	**Wert bei Studien-anfang MW (SD)**	**Wert bei Studienende MW (SD)**[b]	**Absolute Änderung im Vergleich zum Studienanfang (SE)**[b, c, d]	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[b, d, e]**; p-Wert**
IM101031 (12 Monate)			Endpunkt nicht untersucht		
IM101043 (ATTEST) (6 Monate)					
Summenscore „körperliche Gesundheit“					
Abatacept + MTX	*154*	*31,00 (7,31)*	*39,26 (9,61)*	*8,36*[f] *(0,69)*	*4,02 [1,92; 6,12]; < 0,001*
Placebo + MTX	*109*	*30,50 (7,20)*	*34,95 (8,69)*	*4,34*[f] *(0,82)*	
Summenscore „psychische Gesundheit“					
Abatacept + MTX	*154*	*39,63 (11,66)*	*45,43 (11,28)*	*5,14*[f] *(0,79)*	*3,51 [1,10; 5,91]; 0,004*
Placebo + MTX	*109*	*42,36 (10,46)*	*43,27 (11,65)*	*1,64*[f] *(0,93)*	
Subskala „körperliche Funktionsfähigkeit“					
Abatacept + MTX	*154*[g]	k. A.	k. A.	8,0[h]	k. A.
Placebo + MTX	*109*[g]	k. A.	k. A.	2,5[h]	
Subskala „körperliche Rollenfunktion“					
Abatacept + MTX	*154*[g]	k. A.	k. A.	5,7[h]	k. A.
Placebo + MTX	*109*[g]	k. A.	k. A.	4,2[h]	
Subskala „körperliche Schmerzen“					
Abatacept + MTX	*154*[g]	k. A.	k. A.	10,6[h]	k. A.
Placebo + MTX	*109*[g]	k. A.	k. A.	4,3[h]	
Subskala „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“					
Abatacept + MTX	*154*[g]	k. A.	k. A.	6,3[h]	k. A.
Placebo + MTX	*109*[g]	k. A.	k. A.	3,6[h]	
Subskala „Vitalität“					
Abatacept + MTX	*154*[g]	k. A.	k. A.	8,1[h]	k. A.
Placebo + MTX	*109*[g]	k. A.	k. A.	3,3[h]	
Subskala „soziale Funktionsfähigkeit“					
Abatacept + MTX	*154*[g]	k. A.	k. A.	8,6[h]	k. A.
Placebo + MTX	*109*[g]	k. A.	k. A.	2,4[h]	
Subskala „emotionale Rollenfunktion“					
Abatacept + MTX	*154*[g]	k. A.	k. A.	4,7[h]	k. A.
Placebo + MTX	*109*[g]	k. A.	k. A.	1,3[h]	
Subskala „psychisches Wohlbefinden“					
Abatacept + MTX	*154*[g]	k. A.	k. A.	6,6[h]	k. A.
Placebo + MTX	*109*[g]	k. A.	k. A.	0,9[h]	

(Fortsetzung)

Tabelle 71: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SF-36 (Abatacept (Fortsetzung)

Studie **Subskala** **Intervention**	**N**[a]	**Wert bei Studien-anfang MW (SD)**	**Wert bei Studienende MW (SD)**[b]	**Absolute Änderung im Vergleich zum Studienanfang (SE)**[b, c, d]	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[b, d, e]**; p-Wert**
IM101071 *(6 Monate)*					
Summenscore „körperliche Gesundheit“					
Abatacept + MTX	*61*	*25,6 (13,4)*	*37,5 (13,2)*	*11,6 (1,6)*	*7,9 [3,4; 12,4]; < 0,001*
Placebo + MTX	*59*	*23,2 (13,2)*	*28,4 (13,9)*	*3,7 (1,6)*	
Summenscore „psychische Gesundheit“					
Abatacept + MTX	*61*	*45,9 (8,3)*	*51,3 (6,8)*	*5,5 (0,9)*	*4,6 [2,2; 7,1]; < 0,001*
Placebo + MTX	*59*	*45,1 (9,1)*	*46,3 (9,4)*	*0,8 (0,9)*	
Subskala „körperliche Funktionsfähigkeit“					
Abatacept + MTX	*61*	*24,7 (14,0)*	*33,5 (16,1)*	*9,0 (1,6)*	*7,7 [3,3; 12,2]; < 0,001*
Placebo + MTX	*59*	*20,0 (14,4)*	*22,4 (15,9)*	*1,3 (1,6)*	
Subskala „körperliche Rollenfunktion“					
Abatacept + MTX	*61*	*31,5 (13,0)*	*43,5 (13,1)*	*11,9 (1,5)*	*7,5 [3,1; 11,9]; < 0,001*
Placebo + MTX	*59*	*29,4 (12,3)*	*35,2 (13,6)*	*4,5 (1,6)*	
Subskala „körperliche Schmerzen“					
Abatacept + MTX	*61*	*32,1 (5,7)*	*42,0 (7,7)*	*9,8 (0,8)*	*7,3 [4,9; 9,7]; < 0,001*
Placebo + MTX	*59*	*31,8 (6,3)*	*34,6 (7,5)*	*2,5 (0,9)*	
Subskala „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“					
Abatacept + MTX	*61*	*37,5 (7,9)*	*44,0 (7,8)*	*6,3 (0,8)*	*4,5 [2,3; 6,7]; < 0,001*
Placebo + MTX	*59*	*37,4 (8,3)*	*39,4 (8,9)*	*1,8 (0,8)*	
Subskala „Vitalität“					
Abatacept + MTX	*61*	*41,3 (8,5)*	*49,0 (8,1)*	*8,1 (1,0)*	*5,9 [3,2; 8,6]; < 0,001*
Placebo + MTX	*59*	*38,5 (10,6)*	*41,5 (10,1)*	*2,2 (1,0)*	
Subskala „soziale Funktionsfähigkeit“					
Abatacept + MTX	*61*	*35,6 (13,6)*	*44,4 (13,4)*	*8,0 (1,4)*	*6,5[2,6; 10,4]; 0,001*
Placebo + MTX	*59*	*37,3 (13,6)*	*38,9 (14,1)*	*1,5 (1,4)*	
Subskala „emotionale Rollenfunktion“					
Abatacept + MTX	*61*	*38,0 (14,2)*	*47,7 (11,6)*	*9,3 (1,6)*	*5,9 [1,3; 10,4]; 0,012*
Placebo + MTX	*59*	*35,8 (14,6)*	*41,5 (13,6)*	*3,4 (1,7)*	
Subskala „psychisches Wohlbefinden“					
Abatacept + MTX	*61*	*44,5 (9,4)*	*50,9 (8,4)*	*6,7 (1,0)*	*5,8 [3,0; 8,7]; < 0,001*
Placebo + MTX	*59*	*41,5 (9,0)*	*43,6 (9,6)*	*0,9 (1,0)*	

(Fortsetzung)

Tabelle 71: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SF-36 (Abatacept (Fortsetzung)

Studie **Subskala** **Intervention**	**N**[a]	**Wert bei Studien-anfang MW (SD)**	**Wert bei Studienende MW (SD)**[b]	**Absolute Änderung im Vergleich zum Studienanfang (SE)**[b, c, d]	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[b, d, e]**; p-Wert**
IM101100[h] (12 Monate)					
Summenscore „körperliche Gesundheit“					
Abatacept + MTX	*115*	*30,72 (8,43)*	*38,80 (11,15)*	*8,08*[j] *(0,91)*	*5,06 [2,53;7,59]; < 0,001*
Placebo + MTX	*119*	*32,23 (7,52)*	*34,98 (9,53)*	*2,75*[j] *(0,70)*	
Summenscore „psychische Gesundheit“					
Abatacept + MTX	*115*	*45,58 (12,55)*	*51,23 (10,98)*	*5,65*[j] *(0,97)*	*4,07 [1,80; 6,35]; < 0,001*
Placebo + MTX	*119*	*42,23 (12,55)*	*45,21 (11,50)*	*2,98*[j] *(0,87)*	
Subskala „körperliche Funktionsfähigkeit“					
Abatacept + MTX	*115*	*29,65 (9,75)*	*36,81 (11,95)*	*7,16*[j] *(0,99)*	*4,90 [2,45; 7,35] ; < 0,001*
Placebo + MTX	*119*	*30,37 (10,04)*	*32,48 (11,28)*	*2,11*[j] *(0,72)*	
Subskala „körperliche Rollenfunktion“					
Abatacept + MTX	*115*	*33,49 (9,40)*	*41,67 (11,82)*	*8,18*[j] *(1,16)*	*4,08 [1,44; 6,72]; 0,003*
Placebo + MTX	*119*	*33,48 (8,79)*	*37,58 (11,23)*	*4,10*[j] *(0,97)*	
Subskala „körperliche Schmerzen“					
Abatacept + MTX	*115*	*35,44 (8,44)*	*44,77 (10,11)*	*9,33*[j] *(0,94)*	*5,96 [2,98; 8,93]; < 0,001*
Placebo + MTX	*119*	*35,16 (7,93)*	*38,63 (9,55)*	*3,47*[j] *(0,76)*	
Subskala „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“					
Abatacept + MTX	*115*	*37,04 (9,18)*	*42,88 (10,63)*	*5,85*[j] *(0,76)*	*3,54 [1,71; 5,73]: < 0,001*
Placebo + MTX	*119*	*36,96 (8,77)*	*39,28 (9,22)*	*2,32*[j] *(0,55)*	
Subskala „Vitalität“					
Abatacept + MTX	*115*	*39,57 (8,84)*	*47,47 (11,53)*	*7,90*[j] *(0,91)*	*5,69 [2,85;8,53]; < 0,001*
Placebo + MTX	*119*	*40,18 (9,78)*	*42,25 (10,21)*	*2,07*[j] *(0,72)*	
Subskala „soziale Funktionsfähigkeit“					
Abatacept + MTX	*115*	*38,49 (11,60)*	*46,09 (11,28)*	*7,60*[j] *(1,10)*	*4,79 [2,40;7,18]; < 0,001*
Placebo + MTX	*119*	*36,66 (11,05)*	*40,21 (11,81)*	*3,56*[j] *(0,78)*	
Subskala „emotionale Rollenfunktion“					
Abatacept + MTX	*115*	*40,04(14,25)*	*46,55 (13,08)*	*6,50*[j] *(1,32)*	*4,79 [1,63; 7,95]; 0,003*
Placebo + MTX	*119*	*36,22 (13,92)*	*40,03 (14,43)*	*3,81*[j] *(1,24)*	
Subskala „psychisches Wohlbefinden“					
Abatacept + MTX	*115*	*44,06 (12,13)*	*49,38 (10,31)*	*5,31*[j] *(0,89)*	*3,68 [1,60; 5,75]; < 0,001*
Placebo + MTX	*119*	*41,58 (12,48)*	*44,15 (11,94)*	*2,57*[j] *(0,79)*	

(Fortsetzung)

Tabelle 71: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SF-36 (Abatacept (Fortsetzung)

Studie **Subskala** **Intervention**	**N**[a]	**Wert bei Studien-anfang MW (SD)**	**Wert bei Studienende MW (SD)**[b]	**Absolute Änderung im Vergleich zum Studienanfang (SE)**[b, c, d]	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[b, d, e]**; p-Wert**
IM101102 (AIM) (12 Monate)					
Summenscore „körperliche Gesundheit“					
Abatacept + MTX	*417*	*30,51 (7,17)*	39,5[h] (k. A.)	*9,12 (0,43)*	*4,15 [2,69; 5,62]; < 0,001*
Placebo + MTX	*207*	*30,62 (7,42)*	36[h] (k. A.)	*4,97 (0,61)*	
Summenscore „psychische Gesundheit“					
Abatacept + MTX	*417*	*41,42 (11,28)*	48[h] (k. A.)	*6,86 (0,48)*	*2,13 [0,48; 3,78]; 0,011*
Placebo + MTX	*207*	*40,85 (11,15)*	46[h] (k. A.)	*4,73 (0,69)*	
Subskala „körperliche Funktionsfähigkeit“					
Abatacept + MTX	*422*	*28,65 (9,36)*	k. A.	*8,03 (0,48)*	*3,54 [1,91; 5,17]; < 0,001*
Placebo + MTX	*212*	*28,26 (9,26)*	k. A.	*4,49 (0,68)*	
Subskala „körperliche Rollenfunktion“					
Abatacept + MTX	*421*	*32,07 (7,87)*	k. A.	*9,37 (0,56)*	*3,72 [1,84;5,60]; < 0,001*
Placebo + MTX	*213*	*32,12 (7,43)*	k. A.	*5,65 (0,78)*	
Subskala „körperliche Schmerzen“					
Abatacept + MTX	*422*	*33,04 (7,51)*	k. A.	*11,57 (0,44)*	*5,63 [4,15; 7,11]; < 0,001*
Placebo + MTX	*213*	*32,95 (7,49)*	k. A.	*5,94 (0,61)*	
Subskala „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“					
Abatacept + MTX	*423*	*35,21 (8,36)*	k. A.	*6,45 (0,39)*	*2,24 [0,93;3,56]; < 0,001*
Placebo + MTX	*213*	*35,41 (8,10)*	k. A.	*4,21 (0,55)*	
Subskala „Vitalität“					
Abatacept + MTX	*423*	*40,66 (9,21)*	k. A.	*8,10 (0,45)*	*3,41 [1,88; 4,95]; < 0,001*
Placebo + MTX	*211*	*40,89 (8,77)*	k. A.	*4,69 (0,64)*	
Subskala „soziale Funktionsfähigkeit“					
Abatacept + MTX	*423*	*35,57 (10,22)*	k. A.	*8,44 (0,47)*	*3,16 [1,55;4,76]; < 0,001*
Placebo + MTX	*213*	*35,40 (9,66)*	k. A.	*5,28 (0,67)*	
Subskala „emotionale Rollenfunktion“					
Abatacept + MTX	*418*	*35,78 (13,53)*	k. A.	*8,83 (0,62)*	*3,31 [1,21; 5,42]; 0,002*
Placebo + MTX	*210*	*33,87 (12,78)*	k. A.	*5,52 (0,87)*	
Subskala „psychisches Wohlbefinden“					
Abatacept + MTX	*423*	*39,25 (11,58)*	k. A.	*6,31 (0,47)*	*2,14 [0,55;3,73]; 0,009*
Placebo + MTX	*211*	*39,63 (11,18)*	k. A.	*4,17 (0,66)*	

(Fortsetzung)

Tabelle 71: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SF-36 (Abatacept (Fortsetzung)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: LOCF-Auswertung der ITT-Population
c: Positive Änderungen bedeuten Verbesserung.
d: Ergebnis aus ANCOVA, Änderungen adjustiert für Baseline-Werte.
e: Positive Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Abatacept + MTX.
f: In der Abbildung im Studienbericht, wo auch die Subskalen dargestellt wurden, sind die Werte für die zwei Summenscores umgetauscht worden.
g: Patientenzahlen aus der Tabelle mit den Summenscores, in der Abbildung mit den Subskalen wurden abweichende Zahlen angegeben (Abatacept: N = 161, Placebo: N = 108).
h: Aus Abbildung geschätzt.
i: Z. T. widersprüchliche Angaben in Vollpublikation [153] zu Differenzen für Subskalen.
j: Unadjustierte Werte, es liegen auch adjustierte Werte vor, jedoch ohne Standardfehler.
ANCOVA: Kovarianzanalyse, ITT: Intention-to-Treat, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, , MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, SF: Health Survey Short Form

Abbildung 21 bzw. Abbildung 22 zeigen die Meta-Analysen der Ergebnisse zu den absoluten Änderungen des Summenscores der körperlichen Gesundheit bzw. der psychischen Gesundheit des SF-36. In beiden Analysen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Abatacept + MTX. Da keine skalenspezifisch validierten bzw. etablierten Relevanzkriterien für den Gruppenunterschied oder keine Responderanalysen zu einer validierten bzw. etablierten MID vorlagen, wurde jeweils auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) für die Relevanzbewertung zurückgegriffen (siehe Abbildung 23 [körperliche Gesundheit] und Abbildung 25 [psychische Gesundheit]). Für den Summenscore der körperlichen Gesundheit lag das 95 %-KI der SMD des Gesamtschätzers vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Für den Summenscore der psychischen Gesundheit zeigte sich nach der Standardisierung der Effekte eine bedeutsame Heterogenität ($p < 0,2$) in der Meta-Analyse, sodass kein Gesamtschätzer dargestellt wurde. Es ließ sich kein Faktor identifizieren, der die Heterogenität hätte erklären können. Bezogen auf die verschobene Nullhypothese zeigten die Schätzer der Einzelstudien zwar die gleiche Richtung, aber nur für eine Studie (IM101071), die zudem die geringste Gewichtung aufwies (15,7 %), lag das 95 %-KI der SMD des Schätzers vollständig oberhalb von 0,2. Es konnte daher nicht ausgeschlossen werden, dass der Gesamteffekt für die psychische Gesundheit in einem sicher irrelevanten Bereich lag. Von den 4 Studien hatten 3 Studien ein endpunktbezogen hohes Verzerrungspotenzial. Hieraus würde sich für den Teilbereich körperliche Gesundheit ein Hinweis auf einen Nutzen und für den Teilbereich psychische Gesundheit kein Beleg für einen Nutzen von Abatacept ergeben.

Das hohe Verzerrungspotenzial beruhte für die Studie IM101102 maßgeblich und für die Studie IM101100 ausschließlich auf differenziellen Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit. In der Studie IM101102 kam es darüber hinaus zwar auch möglicherweise zu

überlagerten Effekten, deren Verzerrungspotenzials aber als konservativ angesehen wurde, weil sie eher zu einer Verzerrung zuungunsten von Abatacept + MTX führten. Somit waren für diese beiden Studien für den Summenscore der körperlichen Gesundheit Sensitivitätsanalysen angezeigt, wie in Abschnitt 4.4.3 beschrieben. Abbildung 24 zeigt das Ergebnis dieser Sensitivitätsanalysen. Bei Betrachtung der SMD in Form von Hedges' g für die Relevanzbewertung zeigte sich auch hier, dass das 95 %-KI der SMD des Gesamtschätzers vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von −0,2 lag. Der Effekt wurde daher insgesamt als robust eingestuft.

Hieraus ergeben sich folgende Aussagen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mit dem SF-36:

- Teilbereich körperliche Gesundheit: Beleg für einen Nutzen von Abatacept.
- Teilbereich psychische Gesundheit: kein Beleg für einen Nutzen von Abatacept.

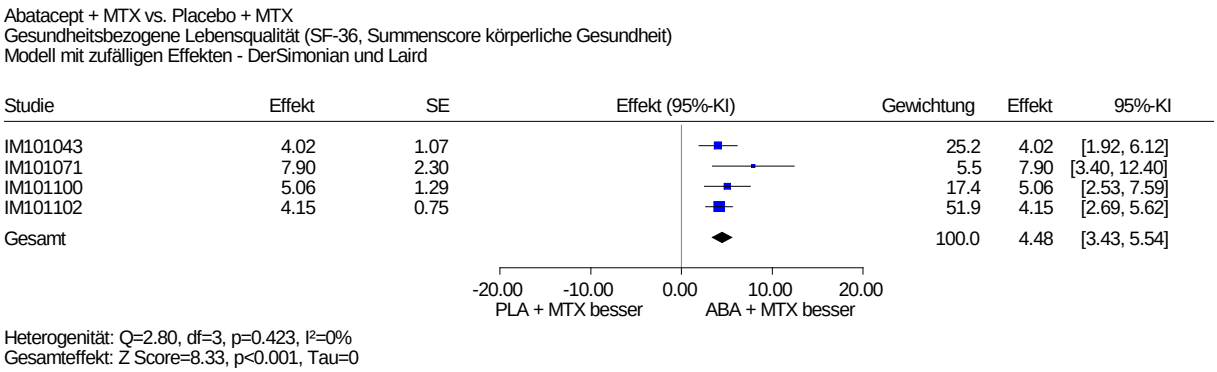


Abbildung 21: Meta-Analyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 – Summenscore körperliche Gesundheit (Abatacept)

ABA: Abatacept, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, PLA: Placebo, SE: Standardfehler, SF: Health Survey Short Form, vs: versus

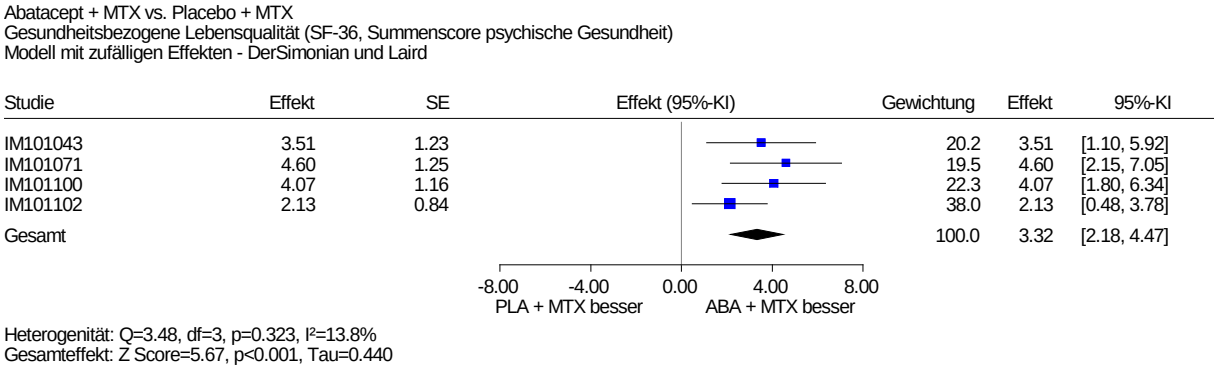
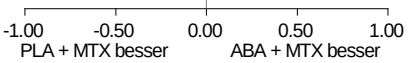


Abbildung 22: Meta-Analyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 – Summenscore psychische Gesundheit (Abatacept)

ABA: Abatacept, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, PLA: Placebo, SE: Standardfehler, SF: Health Survey Short Form, vs: versus

Abatacept + MTX vs. Placebo + MTX
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, Summenscore körperliche Gesundheit)
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	ABA + MTX n	PLA + MTX n	Mittelwert-differenz	gepoolte SD	Gewichtung	Hedges' g	95%-KI
IM101043	154	109	4.02	8.56	22.0	0.47	[0.22, 0.72]
IM101071	61	59	7.90	12.57	10.1	0.62	[0.26, 0.99]
IM101100	115	119	5.06	9.86	20.1	0.51	[0.25, 0.77]
IM101102	417	207	4.15	8.79	47.8	0.47	[0.30, 0.64]
Gesamt					100.0	0.49	[0.38, 0.61]



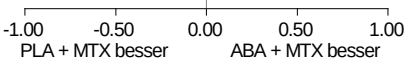
Heterogenität: Q=0.61, df=3, p=0.894, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=8.30, p<0.001, Tau=0

Abbildung 23: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 – Summenscore körperliche Gesundheit (Abatacept)

ABA: Abatacept, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten in der Auswertung, PLA: Placebo, SD: Standardabweichung, SF: Health Survey Short Form, vs: versus

Abatacept + MTX vs. Placebo + MTX
Lebensqualität (SF36, Summenscore körperl. Gesundheit)
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	ABA + MTX n	PLA + MTX n	Mittelwert-differenz	gepoolte SD	Gewichtung	Hedges' g	95%-KI
IM101043	154	109	4.02	8.56	21.9	0.47	[0.22, 0.72]
IM101071	61	59	7.90	12.57	10.1	0.62	[0.26, 0.99]
IM101100	115	119	4.89	9.87	20.0	0.49	[0.23, 0.75]
IM101102	417	207	3.27	8.79	48.0	0.37	[0.20, 0.54]
Gesamt					100.0	0.44	[0.33, 0.56]



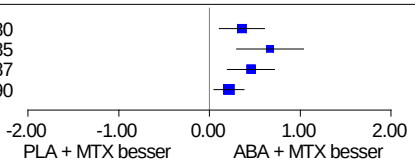
Heterogenität: Q=1.83, df=3, p=0.609, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=7.45, p<0.001, Tau=0

Abbildung 24: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 – Summenscore körperliche Gesundheit (Abatacept) – Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses differenzieller Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit in den Studien IM101100 und IM101102

ABA: Abatacept, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten in der Auswertung, PLA: Placebo, SD: Standardabweichung, SF: Health Survey Short Form, vs: versus

Abatacept + MTX vs. Placebo + MTX
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, Summenscore psychische Gesundheit)
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

Studie	ABA + MTX n	PLA + MTX n	Mittelwert-differenz	gepoolte SD	Gewichtung	Hedges' g	95%-KI
IM101043	154	109	3.51	9.80	25.3	0.36	[0.11, 0.60]
IM101071	61	59	4.60	6.85	15.7	0.67	[0.30, 1.04]
IM101100	115	119	4.07	8.87	24.1	0.46	[0.20, 0.72]
IM101102	417	207	2.13	9.90	34.9	0.21	[0.05, 0.38]



Heterogenität: Q=6.00, df=3, p=0.112, I²=50.0%

Abbildung 25: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 Summenscore psychische Gesundheit (Abatacept)

ABA: Abatacept, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten in der Auswertung, PLA: Placebo, SD: Standardabweichung, SF: Health Survey Short Form, vs: versus

5.2.2.7 Gesamtmortalität

Aus allen 5 Studien lagen Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtmortalität für die relevante Studienpopulation vor. Keine Studie war darauf ausgelegt, die Gesamtmortalität zu untersuchen, daher wurden für die vorliegende Nutzenbewertung die berichteten Todesfälle herangezogen.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Tabelle 72 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Todesfällen auf Endpunktebene. Nur für die Ergebnisse der Studie IM101043 konnte auf Endpunktebene ein niedriges Verzerrungspotenzial abgeleitet werden. Für die anderen Studien beruhte das hohe Verzerrungspotenzial jeweils auf einer nicht adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips. Während für die Studie IM101031 zudem die Berücksichtigung der Studienabbrecher in der Analyse unklar blieb, hatten in den anderen Studien deutlich mehr Patienten der Placebo + MTX-Gruppe die Studie vorzeitig abgebrochen als in der Abatacept + MTX-Gruppe. Da diese Patienten für die Erfassung von Ereignissen nicht mehr zur Verfügung standen, kann dies zu relevanten Verzerrungen führen. In der Studie IM101102 konnten sich wegen des möglichen hohen prozentualen Unterschiedes zwischen den Gruppen hinsichtlich Patienten mit und ohne Therapieanpassung überlagerte Effekte (Behandlungseffekt durch Abatacept sowie Behandlungseffekt durch Therapieanpassung) verzerrend auf den Gesamteffekt auswirken.

Tabelle 72: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Gesamtmortalität (Abatacept)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunktherheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
IM101031 (ASSURE)	niedrig	ja	unklar[a]	ja	ja	hoch[a]
IM101043 (ATTEST)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
IM101071	niedrig	ja	nein[b]	ja	ja	hoch[b]
IM101100	niedrig	ja	nein[c]	ja	ja	hoch[c]
IM101102 (AIM)	niedrig	ja	nein[d]	ja	nein[e]	hoch[d, e]

a: Unklarer Umgang mit Studienabbrechern.
b: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten (Prüfintervention: 1,6 %, Kontrolle: 13,6 %, Gruppenunterschied 12 Prozentpunkte).
c: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention11,3 % versus Kontrolle: 25,2 %; Gruppenunterschied: 13,9 Prozentpunkte).
d: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 3 % versus Kontrolle 18,1 %; Gruppenunterschied: 15,1 Prozentpunkte).
e: In die Berechnung des Effekts wurden Patienten mit Therapieanpassung genauso wie Patienten ohne Therapieanpassung berücksichtigt (Dies konnte zu überlagerten Effekten führen.) **(**möglicherweise unterschiedliche Häufigkeiten der Therapieanpassung von > 10 Prozentpunkten).
ITT: Intention-to-Treat

Ergebnisse zur Gesamtmortalität

In Tabelle 73 sind die Ergebnisse zu den Todesfällen dargestellt.

Tabelle 73: Ergebnisse zur Gesamtmortalität (Abatacept)

Studie **Intervention**	**N**[a]	**Todesfälle** **n (%)**
IM101031 (ASSURE) (12 Monate)		
Abatacept + MTX	856	5 (0,6)[b]
Placebo + MTX	418	4 (1,0)[b]
IM101043 (ATTEST) (6 Monate)		
Abatacept + MTX	156	1 (0,6)
Placebo + MTX	110	0 (0)
IM101071 *(6 Monate)*		
Abatacept + MTX	*61*	*0 (0)*
Placebo	*66*	*0 (0)*
IM101100 (12 Monate)		
Abatacept + MTX	115	0 (0)
Placebo + MTX	119	0 (0)
IM101102 (12 Monate)		
Abatacept + MTX	433	1 (0,2)[b]
Placebo + MTX	219	1 (0,5)[b]

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl ausgewerteter Patienten, relevante Abweichungen von der randomisierten Population werden in separaten Fußnoten vermerkt.
b: einschließlich der Todesfälle der Patienten mit Therapieanpassung
MTX: Methotrexat, n: Anzahl Todesfälle

Abbildung 26 zeigt die Meta-Analyse der Ergebnisse zu den Todesfällen. Als Effektmaß wurde die Risikodifferenz gewählt, um in der Meta-Analyse auch solche Studien adäquat berücksichtigen zu können, in denen in mindestens einem Behandlungsarm keine Todefälle auftraten. Es zeigte sich kein statistisch signifikantes Ergebnis.

Hieraus ergibt sich kein Beleg für einen Schaden von Abatacept hinsichtlich Gesamtmortalität.

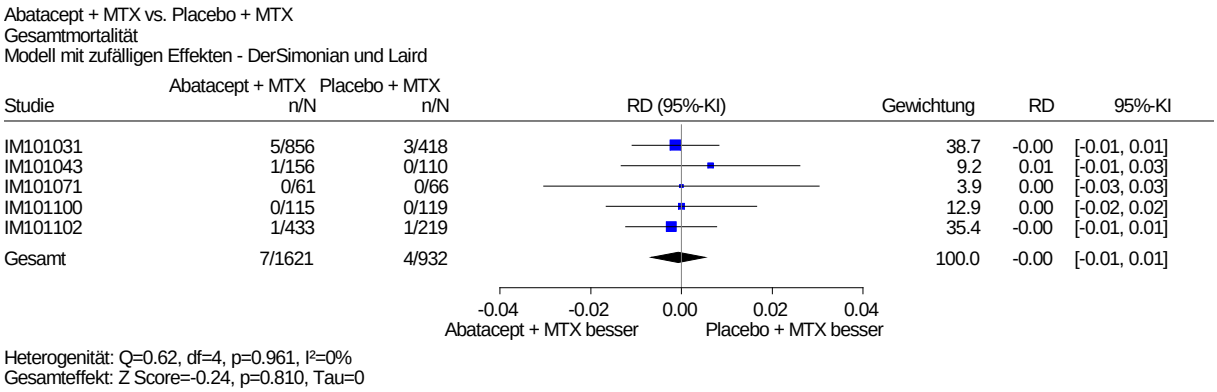


Abbildung 26: Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtmortalität (Abatacept)

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Todesfälle, N: Anzahl Patienten in der Auswertung, RD: Risikodifferenz, vs: versus

5.2.2.8 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Der Endpunkt unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurde anhand von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE), Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse (UE) sowie der Gesamtrate von UEs operationalisiert.

Während für alle 5 Studien Ergebnisse zur Gesamtrate der UE vorlagen, lagen zur Rate der SUE sowie zu den Studienabbrüchen wegen UE nur aus 4 Studien Daten vor.

Darüber hinaus wurden als spezielles UE schwerwiegende Infektionen sowie die Rate aller Infektionen für die vorliegende Bewertung herangezogen. Ergebnisse hierzu fanden sich für alle 5 Studien.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Tabelle 74 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen auf Endpunktebene. Nur für die Ergebnisse aus der Studie IM101043 konnte auf Endpunktebene ein niedriges Verzerrungspotenzial abgeleitet werden. Für alle Studien beruhte das hohe Verzerrungspotenzial jeweils auf der mangelnden Umsetzung des ITT-Prinzips. Während für die Studie IM101031 die Berücksichtigung der Studienabbrecher in der Analyse unklar blieb, hatten in den anderen Studien deutlich mehr Patienten der Placebo + MTX-Gruppe die Studie vorzeitig abgebrochen als in der Abatacept + MTX-Gruppe. Trotz LOCF-Auswertung waren aufgrund des deutlichen Gruppenunterschieds der Studienabbrecher relevante Verzerrungen der Ergebnisse möglich, da diese Patienten für die Erfassung von Ereignissen nicht mehr zur Verfügung standen. In der Studie IM101102 hatten zudem unter Placebo + MTX möglicherweise deutlich mehr Patienten eine Therapieanpassung erhalten als unter Abatacept + MTX. Wegen des möglichen hohen prozentualen Unterschiedes zwischen den Gruppen konnten sich daher die überlagerten Effekte (Behandlungseffekt durch Abatacept sowie Behandlungseffekt durch Therapieanpassung) verzerrend auf den Gesamteffekt auswirken.

Tabelle 74: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Abatacept)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
IM101031 (ASSURE)	niedrig	ja	unklar[a]	ja	ja	hoch[a]
IM101043 (ATTEST)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
IM101071	niedrig	ja	nein[b]	ja	ja	hoch[b]
IM101100	niedrig	ja	nein[c]	ja	ja	hoch[c]
IM101102 (AIM)	niedrig	ja	nein[d]	ja	nein[e]	hoch[d, e]

a: Unklarer Umgang mit Studienabbrechern.
b: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten (Prüfintervention: 1,6 %, Kontrolle: 13,6 %, Gruppenunterschied 12 Prozentpunkte).
c: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 11,3 % versus Kontrolle 25,2 %; Gruppenunterschied: 13,9 Prozentpunkte).
d: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 3 % versus Kontrolle 18,1 %; Gruppenunterschied: 15,1 Prozentpunkte).
e: In die Berechnung des Effekts wurden Patienten mit Therapieanpassung genauso wie Patienten ohne Therapieanpassung berücksichtigt (Dies konnte zu überlagerten Effekten führen.) **(**möglicherweise unterschiedliche Häufigkeiten der Therapieanpassung von > 10 Prozentpunkten).
ITT: Intention-to-Treat

Ergebnisse zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen

SUE, Abbruch wegen UE, Gesamtrate UE

In Tabelle 75 finden sich die Ergebnisse zu den SUE, zu den Studienabbrüchen wegen UE sowie zur Gesamtrate der UE.

Tabelle 75: Ergebnisse zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Abatacept)

Studie **Intervention**	**N**[a]	**Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis** **n (%)**	**Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse** **n (%)**	**Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis** **n (%)**
IM101031 (ASSURE) (12 Monate)				
Abatacept + MTX	856	100 (11,7)	*42 (4,9)*	768 (89,7)
Placebo + MTX	418	51 (12,2)	*17 (4,1)*	360 (86,1)
IM101043 (ATTEST) (6 Monate)				
Abatacept + MTX	156	8 (5,1)	*3 (1,9)*	129 (82,7)
Placebo + MTX	110	13 (11,8)	*1 (0,9)*	92 (83,6)
IM101071 *(6 Monate)*				
Abatacept + MTX	*61*	k. A.	k. A.	*10 (16,4)*
Placebo + MTX	*66*	k. A.	k. A.	*10 (15,2)*
IM101100 (12 Monate)				
Abatacept + MTX	115	14 (12,2)	6 (5,2)	*104 (90,4)*
Placebo + MTX	119	19 (16,0)	11 (9,2)	*112 (94,1)*
IM101102 (AIM) (12 Monate)				
Abatacept + MTX	433	65 (15,0)	18 (4,2)	378 (87,3)
Placebo + MTX	219	26 (11,9)	4 (1,8)	184 (84,0)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

a: Anzahl ausgewerteter Patienten, relevante Abweichungen von der randomisierten Population werden in separaten Fußnoten vermerkt.

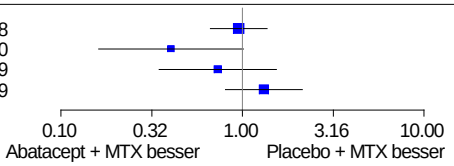
k. A.: keine Angabe, MTX: Methotrexat, n: Patientenzahl mit Ereignis,

Abbildung 27, Abbildung 28 bzw. Abbildung 29 zeigen die Meta-Analysen der Ergebnisse zu den SUE, zu Studienabbrüchen aufgrund von UE bzw. zur Gesamtrate von UE. Für die SUE zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität ($p < 0,2$), sodass kein gemeinsamer Schätzer berechnet wurde. Es ließ sich kein Faktor identifizieren, der die Heterogenität hätte erklären können. Keine der Studien zeigte einen statistisch signifikanten Schätzer hinsichtlich der SUE. Für die Endpunkte Studienabbrüche aufgrund von UE bzw. Gesamtrate von UE zeigte sich jeweils ein nicht statistisch signifikantes Ergebnis.

Hieraus ergibt sich jeweils kein Beleg für einen Schaden von Abatacept hinsichtlich SUE, Studienabbrüchen aufgrund von UE bzw. der Gesamtrate von UE.

Abatacept + MTX vs. Placebo + MTX
Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden unerwünschten Ereignis
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

Studie	Abatacept + MTX n/N	Placebo + MTX n/N	OR (95%-KI)	Gewichtung	OR	95%-KI
IM101031	100/856	51/418		38.1	0.95	[0.66, 1.36]
IM101043	8/156	13/110		13.6	0.40	[0.16, 1.01]
IM101100	14/115	19/119		18.4	0.73	[0.35, 1.53]
IM101102	65/433	26/219		29.9	1.31	[0.81, 2.13]



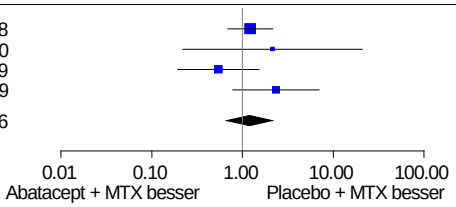
Heterogenität: Q=5.51, df=3, p=0.138, I²=45.6%

Abbildung 27: Meta-Analyse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden unerwünschten Ereignis) (Abatacept)

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, N: Anzahl Patienten in der Auswertung, OR: Odds Ratio, vs: versus

Abatacept + MTX vs. Placebo + MTX
Abbruch wegen unerwünschtem Ereignis
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	Abatacept + MTX n/N	Placebo + MTX n/N	OR (95%-KI)	Gewichtung	OR	95%-KI
IM101031	42/856	17/418		49.0	1.22	[0.68, 2.16]
IM101043	3/156	1/110		6.0	2.14	[0.22, 20.82]
IM101100	6/115	11/119		23.6	0.54	[0.19, 1.51]
IM101102	18/433	4/219		21.4	2.33	[0.78, 6.97]
Gesamt	69/1560	33/866		100.0	1.19	[0.67, 2.12]



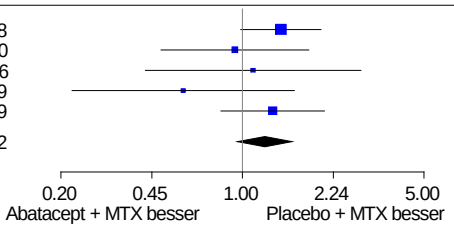
Heterogenität: Q=3.97, df=3, p=0.265, I²=24.4%
Gesamteffekt: Z Score=0.61, p=0.544, Tau=0.299

Abbildung 28: Meta-Analyse für den Endpunkt Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Abatacept)

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, N: Anzahl Patienten in der Auswertung, OR: Odds Ratio, vs: versus

Abatacept + MTX vs. Placebo + MTX
Patienten mit mindestens 1 unerwünschten Ereignis
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	Abatacept + MTX n/N	Placebo + MTX n/N	OR (95%-KI)	Gewichtung	OR	95%-KI
IM101031	768/856	360/418		46.4	1.41	[0.99, 2.00]
IM101043	129/156	92/110		13.6	0.93	[0.49, 1.80]
IM101071	10/61	10/66		6.4	1.10	[0.42, 2.85]
IM101100	104/115	112/119		6.0	0.59	[0.22, 1.58]
IM101102	378/433	184/219		27.6	1.31	[0.83, 2.07]
Gesamt	1389/1621	758/932		100.0	1.22	[0.96, 1.55]



Heterogenität: Q=3.47, df=4, p=0.482, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=1.60, p=0.109, Tau=0

Abbildung 29: Meta-Analyse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (Patienten mit mindestens 1 unerwünschten Ereignis) (Abatacept)

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, N: Anzahl Patienten in der Auswertung, OR: Odds Ratio, vs: versus

Infektionen

In Tabelle 76 sind die Ergebnisse zu den schwerwiegenden Infektionen und zur Gesamtrate von Infektionen dargestellt.

Tabelle 76: Ergebnisse zu speziellen unerwünschten Arzneimittelwirkungen – Infektionen (Abatacept)

Studie **Intervention**	**N**[a]	**Patienten mit mindestens einer schwerwiegenden Infektion** **n (%)**	**Patienten mit mindestens einer Infektion** **n (%)**
IM101031 (ASSURE) (12 Monate)			
Abatacept + MTX	856	22 (2,6)	470 (54,9)
Placebo + MTX	418	7 (1,7)	224 (53,6)
IM101043 (ATTEST) (6 Monate)			
Abatacept + MTX	156	2 (1,3)	*12 (7,7)*
Placebo + MTX	110	3 (2,7)	*8 (7,3)*
IM101071 *(6 Monate)*			
Abatacept + MTX	*61*	k. A.	*2 (3,3)*
Placebo + MTX	*66*	k. A.	*1 (1,5)*
IM101100 (12 Monate)			
Abatacept + MTX	*115*	0[b].	*62 (53,9)*
Placebo + MTX	*119*	2[b] (1,7)[c]	*52 (43,7)*
IM101102 (12 Monate)			
Abatacept + MTX	433	11 (2,5)	*50 (11,5)*
Placebo + MTX	219	2 (0,9)	*12 (5,5)*

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl ausgewerteter Patienten, relevante Abweichungen von der randomisierten Population werden in separaten Fußnoten vermerkt.
b: Angaben ausschließlich in Vollpublikation [155] vorhanden
c: Prozentangabe: eigene Berechnung
k. A.: keine Angabe, MTX: Methotrexat, n: Patientenzahl mit Ereignis,

Abbildung 30 bzw. Abbildung 31 zeigen die Meta-Analysen der Ergebnisse zu den schwerwiegenden Infektionen bzw. der Gesamtrate der Infektionen. Es zeigte sich jeweils ein nicht statistisch signifikantes Ergebnis.

Hieraus ergibt sich jeweils kein Beleg für einen Schaden von Abatacept hinsichtlich schwerwiegender Infektionen bzw. der Gesamtrate von Infektionen.

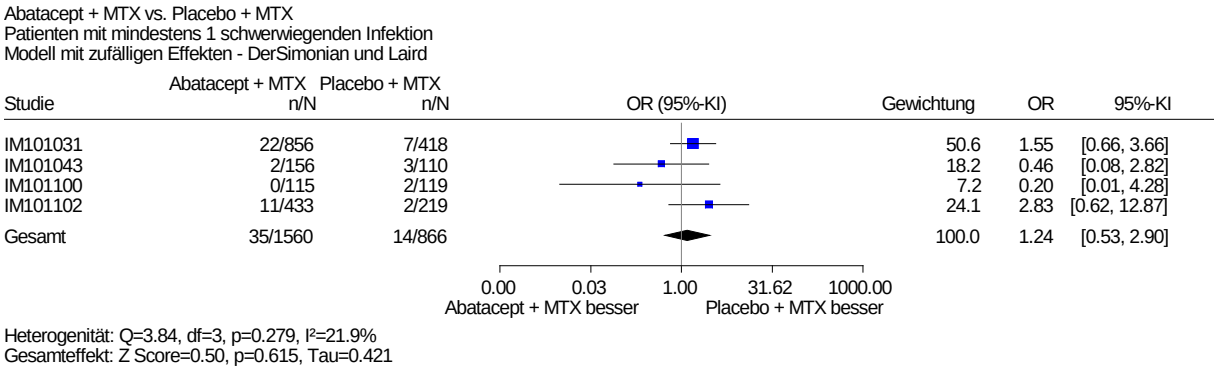


Abbildung 30: Meta-Analyse für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen (Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Infektion) (Abatacept)

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, N: Anzahl Patienten in der Auswertung, OR: Odds Ratio, vs: versus

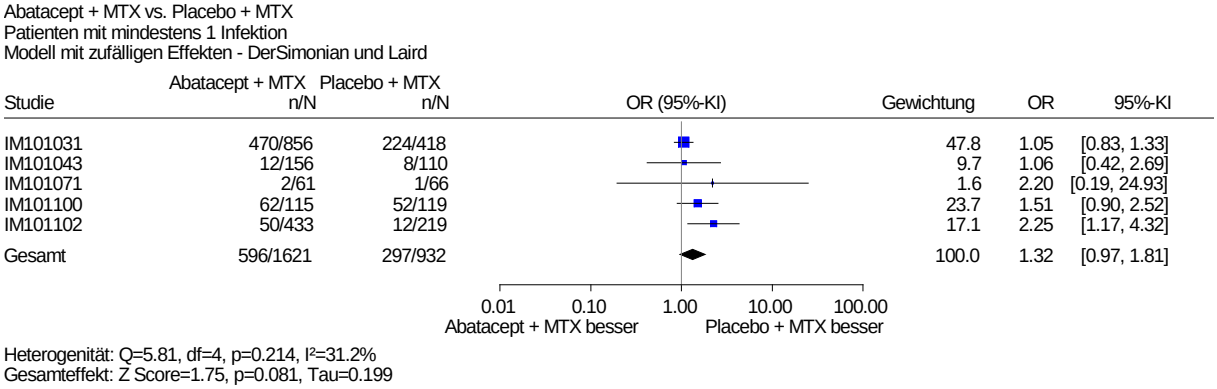


Abbildung 31: Meta-Analyse für den Endpunkt Infektionen (Patienten mit mindestens 1 Infektion) (Abatacept)

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, N: Anzahl Patienten in der Auswertung, OR: Odds Ratio, vs: versus

Zusammenfassung der Ergebnisse zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Es ergibt sich jeweils kein Beleg für einen Schaden von Abatacept hinsichtlich SUE, Studienabbrüchen aufgrund von UE, der Gesamtrate von UE, schwerwiegender Infektionen bzw. der Gesamtrate von Infektionen.

5.2.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Im Folgenden werden die jeweiligen Subgruppen gemäß ihrer Definition in Abschnitt 4.4.4 dargestellt und evaluiert. Voraussetzung für den Beleg unterschiedlicher Effekte war ein statistisch signifikanter Homogenitäts- bzw. Interaktionstest ($p \leq 0{,}05$). Ein p-Wert zwischen 0,05 und 0,2 lieferte einen Hinweis auf unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen.

Für Abatacept lagen nur aus der Studie IM101102 relevante Subgruppenanalysen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren vor. Diese bezogen sich auf den Endpunkt HAQ-Response (Schwellenwert: Verbesserung um mindestens 0,3) hinsichtlich der potenziellen Effektmodifikatoren Alter und Geschlecht. Für den vorliegenden Bericht wurden die Homogenitäts- bzw. Interaktionstests selbst berechnet und zeigten jeweils einen p-Wert von > 0,2 (Alter: p = 0,981, Geschlecht: p = 0,490). Damit lag kein Beleg für unterschiedliche Effekte bei jüngeren und älteren Patienten bzw. bei Frauen und Männern vor.

5.2.4 Zusammenfassung der Beleglage: Abatacept

Eine ausführliche Zusammenfassung der Ergebnisse zu Abatacept findet sich in Abschnitt 5.12.

Tabelle 77 fasst zusammen, welche Vergleiche für die Untersuchung von Abatacept vorlagen, die Anzahl der in den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studien sowie der Patienten.

Tabelle 77: Zusammenfassende Übersicht zu identifizierten Vergleichen, zur Anzahl eingeschlossener Studien und Patienten für Abatacept

Intervention + MTX	**Kontrolle + MTX**	**Anzahl der Studien (davon publiziert)**	**Anzahl der Patienten**
Abatacept	Placebo	5 (4 publiziert)	2566
MTX: Methotrexat			

Tabelle 78 enthält die Information darüber, für welche der insgesamt in allen Studien identifizierten patientenrelevanten Endpunkte bzw. Operationalisierungen Daten für die vorliegende Nutzenbewertung vorlagen und die Zusammenfassung der Beleglage.

Tabelle 78: Zusammenfassung der Beleglage für Abatacept

Prüfintervention	**Remission**	**Symptomatik der rheumatoiden Arthritis**								**Strukturelle Gelenkveränderungen**	**Körperlicher Funktionsstatus**	**Soziales Funktionsniveau**	**LQ**	**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]**		**Schwerwiegende UE**	**Abbruch UE**	**UE**	**Schwerwiegende Infektionen**	**Infektionen**
ABA	⇑⇑	⇑⇑	⇑⇑	⇑⇓	⇑⇑	-	⇑⇑	⇗	⇔	-	⇑⇑	-	⇑⇑ / ⇑⇓	⇔	⇑⇓	⇔	⇔	⇔	⇔

(Fortsetzung)

Tabelle 78: Zusammenfassung der Beleglage für Abatacept (Fortsetzung)

⇑⇑: Beleg für einen Nutzen oder Beleg für einen geringeren Schaden der Prüfintervention
⇑: Hinweis auf einen Nutzen oder Hinweis auf einen geringeren Schaden der Prüfintervention
⇗: Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden der Prüfintervention
⇔: kein Beleg für einen Nutzen oder geringeren Schaden der Prüfintervention
⇑⇓: kein Beleg für einen Nutzen oder geringeren Schaden der Prüfintervention, heterogenes Ergebnis
-: keine Daten berichtet
ABA: Abatacept, KA: Krankheitsaktivität, LQ: Lebensqualität, SF: Health Survey Short Form,
UE: unerwünschte(s) Ereignis(se)

5.3 Adalimumab

5.3.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

5.3.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In Tabelle 79 bis Tabelle 84 sind die Angaben zum Studiendesign und zum jeweils untersuchten Patientenkollektiv der 4 zu Adalimumab eingeschlossenen Studien dargestellt.

Alle 4 Studien waren randomisiert, doppelblind und multizentrisch. Eine Studie (M02-556) war ausschließlich in südkoreanischen Zentren, die anderen 3 Studien in Zentren in Nordamerika durchgeführt. Die relevanten Vergleiche waren jeweils placebokontrolliert, und alle Patienten erhielten MTX als Kombinationspräparat. Die für den vorliegenden Bericht relevante Anzahl der eingeschlossenen Patienten lag zwischen 128 und 407 (insgesamt: 1041). Aus der Studie DE031 erfüllte ausschließlich eine Teilpopulation die Einschlusskriterien der vorliegenden Nutzenbewertung. In der Studie erhielten < 80 % der Patienten Adalimumab zulassungsgemäß kombiniert mit MTX. Für diese Teilpopulation lagen separate Analysen vor, die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen wurden.

Die Studiendauern betrugen 24 Wochen und nur in einer Studie 52 Wochen (DE019).

2 der 4 eingeschlossenen Studien hatten mehr als 2 Behandlungsarme (DE009, DE019), von denen jeweils nur 2 für die vorliegende Nutzenbewertung relevant waren. Die Studien hatten neben der zulassungsgemäßen Dosierung von Adalimumab [29] auch weitere nicht zulassungsgemäße Dosierungen bzw. Applikationsintervalle untersucht.

Nur die 2 Studien (DE019, DE031) hatten einen patientenrelevanten primären Endpunkt.

Therapieanpassungen nach unzureichendem Ansprechen auf die Intervention waren in allen 4 Studien 3 bis 4,5 Monate nach Studienbeginn möglich (siehe Tabelle 80). Eine solche Therapieanpassung bestand entweder in einem Wechsel in eine offene einarmige Studie mit aktiver Behandlung (DE009, M02-556) oder in einer Gabe weiterer DMARDs oder in Dosiserhöhungen.

In Tabelle 81 und Tabelle 82 sind jeweils die relevanten Ein- und Ausschlusskriterien sowie die relevanten Vorbehandlungen zum Studieneinschluss genannt. Alle Studien hatten Patienten ab 18 Jahren eingeschlossen. Nur für die Studie DE031 waren die eingeschlossenen ARA-Funktionsklassen (I bis III) genannt. Die Patienten hatten in allen Studien eine aktive RA aufzuweisen, was an den definierten Kriterien der Komponenten ablesbar war. Nur für eine Studie (DE031) war eine Krankheitsdauer für den Studieneinschluss definiert worden. Aus allen Studien waren Patienten ausgeschlossen, die bereits in der Vergangenheit TNF-α-Inhibitoren und innerhalb von 4 Wochen vor Screening Kortikosteroide intraartikulär, -venös oder muskulär erhalten hatten. In 2 Studien (DE019, M02-556) waren bis auf MTX alle DMARDs vor Studienmedikation auszuwaschen, in den 2 anderen Studien war dies auf

bestimmte DMARDs beschränkt. MTX und Kortikosteroide waren vorab auf eine stabile Dosis einzustellen und außer für die Studie DE009 auch die NSAID.

Tabelle 83 und Tabelle 84 enthalten die Charakteristika der Studienpopulationen sowie Angaben zu Vor- bzw. Begleitbehandlungen bei Studienbeginn. In der Studie M02-556 waren die Patienten mit mittlerem Alter von ca. 50 Jahren am jüngsten. Ansonsten war das mittlere Alter in den Studien vergleichbar (55 bis 57 Jahren). Der Frauenanteil lag in allen Studien mit 73 % bis 95 % deutlich über dem der Männer, wobei sich die Anteile in der Studie M02-556 zwischen den Gruppen um 9 Prozentpunkte unterschieden. Die Patienten aller Studien wiesen im Mittel lange Krankheitdauern auf, wobei diese in der Studie DE009 mit 12 bzw. 11 Jahren in den Behandlungsarmen am längsten und in der Studie M02-556 mit ca. 7 Jahren am kürzesten war. Für die Studie DE031 lagen diesbezüglich keine Angaben für die relevante Studienpopulation vor, sondern ausschließlich für die Gesamtpopulation. Der mittlere Funktionsstatus war in den Studien vergleichbar (HAQ-DI: 1,4 bis 1,6).

Unterschiedlich viele Patienten hatten die Studien vorzeitig abgebrochen, wobei für die Studie DE031 keine Angaben für die relevante Studienpopulation vorlagen. In den Studien DE009 und DE019 lagen die Anteile deutlich über denen der Studie M02-556. Nur in einer Studie (DE009) hatten bedeutsam mehr Patienten der Placebogruppe als Patienten der Adalimumabgruppe die Studie vorzeitig abgebrochen. In den Studien hatten unterschiedlich viele Patienten eine Therapieanpassung erhalten, , wobei hier jeweils deutliche Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bestanden (12,2 bis 33,1 Prozentpunkte). Für die Studie DE031 lagen auch hierzu keine Daten für die relevante Studienpopulation vor.

Sofern in den Studien angegeben, hatten die Patienten im Durchschnitt bereits 2 bis 3 DMARDs in der Vergangenheit erhalten. Die mittlere wöchentliche MTX-Dosis war in allen Studien vergleichbar (zwischen 16,3 bis 16,7 mg). Nur für 2 Studien (DE009, DE019) lagen Angaben zum Patientenanteil mit begleitender Kortikosteroidtherapie zu Studienbeginn vor, allerdings jeweils nicht für die relevante Verumgruppe, sondern über alle aktiven Behandlungsarme hinweg. Bei Betrachtung aller Adalimumabgruppen in der Studie DE009 war der entsprechende Anteil in der Adalimumab + MTX-Gruppe kleiner. Dosierungen zu Studienbeginn wurden in keiner der Studien berichtet.

In 2 Studien (DE009, DE031) waren bei Studiendurchführung jeweils in 1 Zentrum Unregelmäßigkeiten beim Einhalten von Vorgaben / Regeln aufgefallen. Die Daten dieser Patienten waren aus den Wirksamkeitsanalysen ausgeschlossen und in die Analysen zur Sicherheit sowie in die demografischen Daten eingeschlossen. Davon waren 4 % (DE009) bzw. 0,9 % (DE031) der Gesamtpopulation betroffen. Der Ausschluss der Zentren war jeweils zum Studienende erfolgt.

Tabelle 79: Eingeschlossene Studien – Übersicht (Adalimumab)

Studie	Studiendesign / Interventionen	Zahl der randomisierten Patienten	Studien-dauer[a]	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien[b]
DE009 (ARMADA)	RCT, doppelblind, parallel 1. Adalimumab 20 mg[c] 2. Adalimumab 40 mg 3. Adalimumab 80 mg[c] 4. Placebo Jeweils: ▪ s. c., jede 2. Woche ▪ + MTX	Gesamtzahl: 271 1. 69 2. 67 3. 73 4. 62	24 Wochen	Kanada, USA 35 Zentren *1999–2000*	**Primäre:** ACR 20 % **Sekundäre:** Symptomatik, körperlicher Funktionsstatus, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
DE019	RCT, doppelblind, parallel 1. Adalimumab 40 mg jede 2. Woche 2. Adalimumab 20 mg jede Woche[c] 3. Placebo Jeweils: ▪ s. c. ▪ + MTX	Gesamtzahl: 619 1. 207 2. 212 3. 200	52 Wochen	Kanada, USA 89 Zentren *2000–2001*	**Primäre:** ACR 20 % nach 24 Wochen, radiografische Progression nach 52 Wochen, körperlicher Funktionsstatus[d] nach 52 Wochen **Sekundäre:** *Remission*, Symptomatik, körperlicher Funktionsstatus[d], Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
DE031 (STAR)	RCT, doppelblind, parallel: 1. Adalimumab 40 mg 2. Placebo Jeweils: ▪ s. c., jede 2. Woche ▪ + DMARDs	Gesamtzahl: 636 1. 318 2. 318 Teilpopulation mit MTX als Kombinationstherapie[e]: *1. 178 (56,0 %)* *2. 199 (62,6 %)*	24 Wochen	Kanada, USA 69 Zentren *2000–2001*	**Primäre:** unerwünschte Ereignisse **Sekundäre:** keine

(Fortsetzung)

Tabelle 79: Eingeschlossene Studien – Übersicht (Adalimumab) (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign / Interventionen	Zahl der randomisierten Patienten	Studien-dauer[a]	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien[b]
M02-556	RCT, doppelblind, parallel 1. Adalimumab 40 mg 2. Placebo Jeweils: ▪ s. c., jede 2. Woche ▪ + MTX	Gesamtzahl: 128 1. 65 2. 63	24 Wochen	Südkorea 6 Zentren *2003–2004*	**Primäre:** ACR 20 % **Sekundäre:** Symptomatik, körperlicher Funktionsstatus, unerwünschte Ereignisse

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv:* unpublizierte Studie.
a: Für die Nutzenbewertung relevante Studiendauer.
b: Extrahierte primäre Zielkriterien beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Extrahierte sekundäre Zielkriterien beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten Parametern für diese Nutzenbewertung.
c: Studienarm / -phase in folgenden Tabellen und in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da außerhalb der Zulassung bzw. nicht den Ein- / Ausschluss-kriterien der Nutzenbewertung entsprechend.
d: Unterschiedliche Operationalisierungen des körperlichen Funktionsstatus wurden sowohl als primäres als auch sekundäres Zielkriterium definiert
e: relevant für die Nutzenbewertung
ACR: American College of Rheumatology, DMARD: Disease-Modifying Antirheumatic Drug, MTX: Methotrexat, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, s. c.: subkutan

Tabelle 80: Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen Studien (Adalimumab)

Studie	**Gruppe / Intervention**[a]	**Mögliche Therapieanpassung**	**Erlaubte Begleitbehandlungen**[b]
DE009 (ARMADA)	▪ Adalimumab 40 mg + MTX ▪ Placebo + MTX MTX: Beibehalten der Dosis zum Studienanfang *(+* Folat *[1–5 mg/Tag]* oder Leucovorin® *[1–5 mg])*	definiertes Kriterium: fehlendes Ansprechen gemessen am ACR 20 ab Woche 16 Art der Anpassung: *Teilnahme an einer anderen Studie (= „open-label“ Studie mit Adalimumab 40 mg)*	▪ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (≤ 10 mg Prednison-Äquivalent/Tag) ▪ NSAIDs[c], inklusive COX2-Inhibitoren: bei stabiler Dosis ▪ Analgetika[c]
DE019	▪ Adalimumab 40 mg + MTX ▪ Placebo + MTX *MTX: Beibehalten der Dosis zum Studienanfang* *(+ Folsäure oder Leucovorin® [Folinsäure], stabile Dosis)*	definiertes Kriterium: fehlendes Ansprechen gemessen am ACR 20 *an 2 aufeinanderfolgenden Erhebungszeitpunkten ab Woche 12* Art der Anpassung: Ab Woche 16: Einnahme zusätzliche(r) DMARD(s) (außer TNF-α-Inhibitoren) *oder MTX-Dosiserhöhung*	▪ orale Kortikosteroide: stabile Dosis bis einschließlich Woche 24 (≤ 10 mg Prednison-Äquivalent/Tag), danach Dosisreduktion möglich bei Ansprechen ▪ intraartikuläre Kortikosteroide: 1 x zwischen Baseline und Woche 16, 2 x Woche 24 bis 44 *(≤ 80 mg Prednison-Äquivalent/Tag)* ▪ NSAIDs, COX2-Inhibitoren: stabile Dosis bis einschließlich Woche 24, danach Dosisreduktion möglich (wenn ACR 20 oder stärkeres Ansprechen erreicht wird) ▪ *Analgetika*
DE031 (STAR)	▪ Adalimumab 40 mg + MTX[d] ▪ Placebo + MTX[d] MTX: Beibehalten der Dosis zum Studienanfang	definiertes Kriterium: fehlendes Ansprechen oder beibehalten einer Response gemessen am ACR 20[e] Art der Anpassung: Nach 3 Monaten: einmalige DMARD-, Kortikosteroid-Dosiserhöhung oder Einnahme eines weiteren DMARD[f]	▪ orale Kortikosteroide: stabile Dosis *bis einschließlich Woche 24* (≤ 10 mg Prednison-Äquivalent/Tag) ▪ intraartikuläre Kortikosteroide: bis zu 3 Injektionen während der ersten 3 Studienmonate ▪ NSAIDs: stabile Dosis, einmalige Dosisanpassung möglich ▪ MTX: einmalige Dosisanpassung möglich

(Fortsetzung)

Tabelle 80: Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen Studien (Adalimumab) (Fortsetzung)

Studie	Gruppe / Intervention[a]	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen[b]
M02-556	▪ Adalimumab 40 mg + MTX ▪ Placebo + MTX *MTX: Beibehalten der Dosis zum Studienanfang*	Definiertes Kriterium: < 20 % Reduktion in geschwollenen und schmerzhaften Gelenken an 2 aufeinanderfolgenden Erhebungszeitpunkten ab Woche 12 Art der Anpassung: ab Woche 18: Wechsel zu offenem Adalimumab 40 mg/alle 2 Wochen[g]	▪ *orale Kortikosteroide: stabile Dosis (≤ 10 mg Prednison-Äquivalent/Tag)* ▪ *NSAIDs: stabile Dosis* ▪ *weitere Analgetika (außer hochpotenzierte Opiate)*[c]

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: MTX-Dosisanpassungen aufgrund Toxizität wurden in dieser Tabelle nicht explizit dargestellt.
b: Hierunter werden ausschließlich relevante Begleittherapien dargestellt, z. B. Schmerztherapie, entzündungshemmende Medikamente oder Physiotherapie (sofern Daten hierzu vorliegen). Niedrig dosiertes ASS zur kardiovaskulären Prophylaxe wird nicht aufgeführt.
c: Nicht erlaubt 12 Stunden vor Gelenkuntersuchung.
d: Relevante Teilpopulation, die mit MTX als Kombinationstherapie behandelt wurde.
e: ohne konkret genannten Zeitpunkt
f: Erlaubte DMARDs: MTX, Hydroxychloroquin, Leflunomid, parentales Gold, orales Gold, Sulfasalazin oder jede Kombination aus den genannten Medikamenten.
g: Aus den gegebenen Informationen des Studienberichts scheint es möglich, dass LOCF verwendet wurde. dies wird jedoch nicht explizit beschrieben.
ACR: American College of Rheumatology, ASS: Acetylsalicylsäure, COX: Cyclooxygenase, DMARD: Disease-Modifying Antirheumatic Drug, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, NSAID: nichtsteroidale Entzündungshemmer (non steroidal anti-inflammatory drug), TNF: Tumornekrosefaktor

Tabelle 81: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien (Adalimumab)

Studie	Einschlusskriterien[a]	Ausschlusskriterien[b]
DE009 (ARMADA)	▪ Alter: ≥ 18 Jahre ▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987) ▪ Komponenten der Krankheitsaktivität: ▫ ≥ 6 geschwollene Gelenke (66 JC), ▫ ≥ 9 schmerzhafte Gelenke (68 JC), ▪ Krankheitsdauer: k. A.	▪ *intraartikuläre, -venöse oder -muskuläre Kortikosteroide innerhalb der letzten 4 Wochen vor dem Screening* ▪ TNF-α-Inhibitoren in der Vergangenheit
DE019	▪ Alter: ≥ 18 Jahre ▪ Diagnose: ACR-Kriterien (keine weiteren Angaben) ▪ Komponenten der Krankheitsaktivität: ▫ ≥ 6 geschwollene Gelenke (66 JC)[c] ▫ ≥ 9 schmerzhafte Gelenke (68 JC)[c] ▫ CRP ≥ 1 mg/dL oder mindestens eine Gelenkerosion oder RF-positiv ▪ Krankheitsdauer: k. A.	▪ *intraartikuläre, -venöse oder -muskuläre Kortikosteroide innerhalb der letzten 4 Wochen vor Screening* ▪ TNF-α-Inhibitoren in der Vergangenheit
DE031 (STAR)	▪ Alter: ≥ 18 Jahre ▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987), ACR-*Funktionsklassen I, II, III (1992)* ▪ Komponenten der Krankheitsaktivität: ▫ ≥ 6 geschwollene Gelenke *(66 JC),* ▫ ≥ 9 schmerzhafte Gelenke *(68 JC),* ▪ Krankheitsdauer: ≥ 3 Monate	▪ *intraartikuläre, -venöse oder -muskuläre Kortikosteroide innerhalb der letzten 4 Wochen vor dem Screening* ▪ TNF-α-Inhibitoren in der Vergangenheit
M02-556	▪ Alter: ≥ 18 Jahre ▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987) ▪ Komponenten der Krankheitsaktivität: ▫ ≥ 6 geschwollene Gelenke *(66 JC),* ▫ ≥ 9 schmerzhafte Gelenke *(68 JC)* ▪ Krankheitsdauer: k. A.	▪ *intraartikuläre, -venöse oder -muskuläre Kortikosteroide innerhalb der letzten 4 Wochen vor dem Screening* ▪ *TNF-α-Inhibitoren in der Vergangenheit*

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.

a: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Altersbeschränkung, Diagnose, Diagnosesystem und -kriterien, Funktionsklassen, Komponenten der Krankheitsaktivität, sofern vorhanden (wie geschwollene, schmerzhafte Gelenke, Schmerz, CRP usw.), Krankheitsdauer. Beschreibung der relevanten Vorbehandlungen zum Studieneinschluss siehe Tabelle 82

b: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, ausgeschlossene Vorbehandlungen (biotechnologisch und synthetisch hergestellte DMARDs, ausgeschlossene begleitende Schmerztherapien oder entzündungshemmende Therapien. Angaben zum Washout aus den Ausschlusskriterien sind in der Tabelle 82 dargestellt.

c: Diese Angabe geht ausschließlich aus der Vollpublikation hervor [165].

ACR: American College of Rheumatology, CRP: C-reaktives Protein, DMARD: Disease-Modifying Anti-rheumatic Drug, JC: joint count, k. A.: keine Angabe, RF: rheumatoider Faktor, TNF: Tumornekrosefaktor

Tabelle 82: Beschreibung der relevanten Vorbehandlungen zum Studieneinschluss (Adalimumab)

Studie	Vorbehandlung (inklusive Washout)
DE009 (ARMADA)	▪ ≥ 1 DMARD[a] (maximal 4) zusätzlich zu MTX ▪ MTX: 12,5 bis 25 mg/Woche ≥ 6 Monaten, stabile Dosis ≥ 4 Wochen vor der ersten Studienmedikation (10 mg/Woche waren erlaubt, wenn höhere Dosis nicht toleriert wurde) ▪ Bei Vorbehandlung mit Kortikosteroiden: stabile Dosis (≤ 10 mg Prednison-Äquivalent/Tag) ▪ *Washout:* ▫ *Leflunomide mit Cholestyramin*
DE019	▪ MTX: 12,5 bis 25 mg/Woche, stabile Dosis ≥ 4 Wochen vor der ersten Studienmedikation (10 mg/Woche waren erlaubt, wenn höhere Dosis nicht toleriert wurde) ▪ Bei Vorbehandlung mit Kortikosteroiden: *stabile Dosis an ≥ 30 Tagen vor der ersten Studienmedikation* (≤ 10 mg Prednison-Äquivalent/Tag) ▪ Vorbehandlung mit NSAIDs bei stabiler Dosis ▪ Washout: ▫ DMARDs[b] (außer MTX) ≥ 28 Tage vor der ersten Studienmedikation
DE031 (STAR)	▪ Bei Vorbehandlung mit DMARDs[c], Kortikosteroide (≤ 10 mg Prednison-Äquivalent/Tag), NSAIDs: stabile Dosis ≥ 28 Tage vor Screening und der ersten Studienmedikation ▪ Washout: ▫ *Azathriopin und / oder Cyclosporin: 28 Tage vor der ersten Studienmedikation*
M02-556	▪ ≥ 1 DMARD[d] (maximal 4) zusätzlich zu MTX ▪ *MTX: 10–25 mg/Woche ≥ 6 Monate, stabile Dosis ≥ 4 Wochen vor der ersten Studienmedikation* ▪ *Bei Vorbehandlung mit Kortikosteroiden: stabile Dosis ≥ 28 Tage vor der ersten Studienmedikation (≤ 10 mg Prednison-Äquivalent/Tag)* ▪ *Bei Vorbehandlung mit NSAID: stabile Dosis ≥ 28 Tage vor der ersten Studienmedikation* ▪ Washout: ▫ DMARDs (außer MTX): *≥ 30 Tage vor der ersten Studienmedikation (Leflunomide: Washout mit Cholestyramin)*

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv:* unpublizierte Studie.

a: In dieser Studie sind hierunter folgende gemeint: Sulfasalazin, Gold, Cyclosporin, Penicillamin, Hydroxychloroquin, Azathioprin, Leflunomid.
b: In der Studie als Zweitlinientherapie benannt, ohne weitere Spezifizierung.
c: In dieser Studie werden hierunter Folgende verstanden: Hydroxychloroquin, Leflunomid, Methotrexat, parenterales und orales Gold, Sulfasalazin oder jede andere Kombination dieser oder anderer DMARDs.
d: Hiermit sind in dieser Studie gemeint: Sulfasalazin, Komponenten, die Gold enthalten, Cyclosporin, Bucillamin, Penicillamin, Hydroxychloroquin, Azathioprin, Leflunomid.

DMARD: Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, MTX: Methotrexat, NSAID: nichtsteroidale Entzündungshemmer (non steroidal anti-inflammatory drug)

Tabelle 83: Charakterisierung der Studienpopulationen (Adalimumab)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Alter [Jahre] MW (SD)**	**Geschlecht w / m [%]**	**Erkrankungsdauer [Jahre]**		**Funktionsstatus [HAQ] MW (SD)**	**Studien-abbrecher n (%)**	**Patienten mit Therapieanpassung n (%)**
				MW (SD)	**Median**			
DE009 (ARMADA)								
Adalimumab + MTX	67	57 (11)	75/25	12,2 (11,1)	*8,4*	1,6 (0,6)	*18 (26,9)*	*17 (25,4)*[b]
Placebo + MTX	62	56 (11)	82/18	11,1 (8,0)	*9,2*	1,6 (0,6)	*44 (71,0)*	35 *(56,5)*[b]
DE019								
Adalimumab + MTX	207	56 (14)	76/24	11,0 (9,2)	*8,0*	1,5 (0,6)	48 *(23,2)*	9 *(4,3)*[c]
Placebo + MTX	200	56 (12)	73/27	10,9 (8,8)	*8,7*	1,5 (0,6)	60 (30,0)	33 *(16,5)*[c]
DE031 (STAR)								
Adalimumab + MTX	*178*	55 (13)[d]	80/20[d]	9,3 (8,8)[d]	*6,7*[d]	1,4 (0,6)[d]	k. A.[e]	k. A.[f]
Placebo + MTX	*199*	56 (12)[d]	79/21[d]	11,5 (9,7)[d]	*8,6*[d]	1,4 (0,6)[d]	k. A.[e]	k. A.[f]
M02-556						kHAQ		
Adalimumab + MTX	65	49 (10)	95/5	*6,8 (4,2)*[g]	*6,5*[g]	1,4 (0,6)	6 (9,2)	8 (12,3)
Placebo + MTX	63	50 (11)	86/14	*6,9 (4,5)*[g]	*6,5*[g]	1,3 (0,6)	4 (6,3)	19 (30,2)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf andere Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant
b: Therapieanpassung bedeutet hier Studienabbruch und Wechsel in Open-Label-Studie. Patienten mit Therapieanpassung sind in der Angabe zu Studienabbrechern enthalten.
c: zusätzliche DMARDs
d: bezogen auf die Gesamtpopulation: N (Adalimumab) = 318; N (Placebo) = 318
e: Es liegen nur Angaben für die Gesamtpopulation vor: Adalimumab: 28 (8,8 %), Placebo: 30 (9,4 %)
f: Es liegen nur Angaben für die Gesamtpopulation vor: Adalimumab: 9, Placebo: 22 (eigene Berechnung).
g: bezogen auf Teilpopulation mit N (Adalimumab) = 37; N (Placebo) = 36; Abweichung gegenüber Anzahl randomisierter Patienten jeweils > 10 %
DMARD: Disease-Modifying Antirheumatic Drug, HAQ: Health Assessment Questionnaire, kHAQ: HAQ – koreanische Version, MW: Mittelwert, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten, SD: Standardabweichung, w / m: weiblich / männlich

Tabelle 84: Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Adalimumab)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Vorbehandlung**		**Begleitbehandlung zu Studienbeginn**		
		Anzahl DMARD[b] **MW (SD)**	**Anzahl Patienten mit TNF-α-Inhibitoren in der Vergangenheit** **n (%)**	**MTX Dosis [mg/Woche]** **MW (SD)**	**Kortikosteroide**	
					n (%)	**Dosis [mg/Tag]** **MW (SD)**
DE009 (ARMADA) (24 Wochen)						
Adalimumab + MTX	67	*2,9* (1,55)[c]	entfällt[d]	16,4 (4,1)	k. A.[e]	k. A.
Placebo + MTX	62	*3,0* (1,56)[c]	entfällt[d]	16,5 (5,0)	*41 (66,1)*	k. A.
DE019 (52 Wochen)						
Adalimumab + MTX	207	2,44 (2,07)[f]	entfällt[d]	16,7 (4,5)	k. A.[g]	k. A.
Placebo + MTX	200	2,38 (1,62)[f]	entfällt[d]	16,7 (4,1)	*99 (*49,5*)*	k. A.
DE031 (STAR) (24 Wochen)						
Adalimumab + MTX	*178*	k. A.	entfällt[d]	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	*199*	k. A.	entfällt[d]	k. A.	k. A.	k. A.
M02-556 (24 Wochen)						
Adalimumab + MTX	65	k. A.	entfällt[d]	16,6 (3,3)	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	63	k. A.	entfällt[d]	16,3 (3,4)	k. A.	k. A.

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf andere Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant
b: synthetisch hergestellte DMARDs, sofern nicht anders vermerkt
c: SD eigene Berechnung
d: Die Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren war ein Ausschlussgrund der Studie.
e: Angabe im Studienbericht bezieht sich ausschließlich auf alle 3 Adalimumabgruppen (n = 110 [52,6 %]).
f: eigene Berechnung
g: Angabe im Studienbericht bezieht sich ausschließlich auf alle 3 Adalimumabgruppen (n = 287 [46,4 %])
DMARD: Disease-Modifying Antirheumatic Drug, k. A.: keine Angaben, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, n: Anzahl mit Kortikosteroidbehandlung, SD: Standardabweichung, TNF: Tumornekrosefaktor

5.3.1.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Um darzustellen, mit welcher Sicherheit sich ein Effekt oder das Fehlen eines Effektes aus einer Studie ableiten lässt, erfolgte eine Bewertung des Verzerrungspotenzials der in den Studien berichteten Ergebnisse. Die Angaben zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene werden in den Abschnitten zu den einzelnen Endpunkten präsentiert.

Ergebnisse zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 85 beinhaltet die Bewertung des Verzerrungspotenzials der 4 eingeschlossenen Studien zu Adalimumab + MTX. Für alle Studien wurde auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial abgeleitet.

Tabelle 85: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene (Adalimumab)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelndes Personal			
DE009 (ARMADA)	unklar[a]	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
DE019	unklar[a]	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
DE031 (STAR)	unklar[a]	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
M02-556	unklar[a]	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: Unzureichende Angaben im Studienbericht							

5.3.2 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Für die Studie DE009 lagen Sensitivitätsanalysen unter Einschluss der Patienten des ausgeschlossenen Zentrums vor. Diese Ergebnisse sowie die entsprechenden Meta-Analysen finden sich in Anhang G des vorliegenden Berichts. Sofern im Nachfolgenden nicht anders vermerkt, zeigten sich keine nennenswerten Unterschiede im Vergleich zu den Ergebnissen ohne dieses Zentrum.

5.3.2.1 Remission

Nur eine Studie (DE019) von 4 Studien untersuchte den Endpunkt Remission für Adalimumab + MTX. Zur Erhebung der Remission wurde der ACR 100 (siehe Anhang E) herangezogen.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Remission

Tabelle 86 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum ACR 100 auf Endpunktebene. Für das Ergebnis zum ACR 100 wurde auf Endpunktebene ein niedriges Verzerrungspotenzial abgeleitet.

Tabelle 86: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Remission (Adalimumab)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunktherheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
DE009 (ARMADA)	Endpunkt nicht untersucht					
DE019	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
DE031 (STAR)	Endpunkt nicht untersucht					
M02-556	Endpunkt nicht untersucht					
ITT: Intention-to-Treat						

Ergebnisse zur Remission

In Tabelle 87 sind die Ergebnisse zum Anteil der Patienten, die einen ACR 100 erreicht hatten, dargestellt.

Tabelle 87: Ergebnisse zur Remission – ACR 100 (Adalimumab)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Remissionsrate** **n (%)**[b]	**Gruppenunterschied**[b] **Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert**
DE009 (ARMADA) (24 Wochen)	Endpunkt nicht untersucht		
DE019 (52 Wochen)			
Adalimumab + MTX	*207*	*0 (0)*	RD[c]: 0 [−0,02; 0,02], k. A.
Placebo + MTX	*200*	*0 (0)*	
DE031 (STAR) (24 Wochen)	Endpunkt nicht untersucht		
M02-556 (24 Wochen)	Endpunkt nicht untersucht		

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Zahl der Patienten in Auswertung
b: wenn nicht anders angegeben: LOCF-Auswertung
c: Eigene Berechnung (Wilson Scores).
ACR: American College Of Rheumatology, k. A.: keine Angabe, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, n: Patientenzahl mit Ereignis, RD: Risikodifferenz

Kein Patient der Studie DE019 erreichte das Kriterum ACR 100. Allerdings bedeutet der ACR 100, dass die Patienten faktisch völlig frei von Symptomen sind, was im Vergleich zu

anderen Kriterien (z. B. DAS 28 ≤ 2,6) sehr viel strenger ist. Das Ergebnis beruhte auf einer Einzelstudie.

Hieraus ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen von Adalimumab hinsichtlich der Remission.

5.3.2.2 Symptomatik der rheumatoiden Arthritis

5.3.2.2.1 Schmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke

Nur aus 3 der 4 Studien lagen Ergebnisse zu den schmerzhaften / geschwollenen Gelenken für die relevante Studienpopulation vor. In allen 3 Studien wurden die absoluten Änderungen der Anzahl der schmerzhaften bzw. geschwollenen Gelenke im Vergleich zu Studienbeginn ausgewertet.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schmerzhaften Gelenken, geschwollenen Gelenken

Tabelle 88 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den absoluten Änderungen der Anzahl der schmerzhaften Gelenke und geschwollenen Gelenke auf Endpunktebene. Für die Ergebnisse aus allen 3 Studien wurde auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. So lagen in allen Studien bedeutsame Unterschiede zwischen den jeweiligen Behandlungsgruppen vor, was den Anteil der Patienten betraf, die die Studie aufgrund fehlender Wirksamkeit vorzeitig abgebrochen bzw. die eine Therapieanpassung erhalten hatten. Die Anteile unter Placebo + MTX waren jeweils größer als unter Adalimumab + MTX. Die Ersetzung der Werte war in den Studien DE009 und DE019 ab diesem Zeitpunkt per LOCF erfolgt. Allerdings waren bei solch bedeutsamen Gruppenunterschieden trotz durchgeführter Ersetzungsstrategie mit LOCF relevante Verzerrungen der Ergebnisse möglich. In der Studie DE009 war die geplante Auswertungsmethode nicht umgesetzt.

Tabelle 88: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte / geschwollene Gelenke (Adalimumab)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
DE009 (ARMADA)	niedrig	ja	nein[a]	unklar[b]	ja	hoch[a]
DE019	niedrig	ja	nein[c]	ja	ja	hoch[c]
DE031 (STAR)	Endpunkt nicht untersucht					
M02-556	niedrig	unklar[d]	nein[e]	ja	ja	hoch[e]

a: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 25,4 %, Placebo: 61,3 %; Gruppenunterschied 35,9 Prozentpunkte).
b: Geplante ANCOVA wurde nicht durchgeführt
c: Bezogen auf die Gesamtpopulation: bedeutsamer Gruppenunterschied hinsichtlich Personen mit Therapieanpassung (Prüfintervention: 4,3 %, Kontrolle: 16,5 %; Gruppenunterschied: 12,2 Prozentpunkte).
d: Es fehlt die explizite Information, dass die Endpunkterheber verblindet waren, dies legen jedoch die allgemeinen Aussagen zur Verblindung nahe.
e: Bezogen auf die Gesamtpopulation: bedeutsamer Gruppenunterschied hinsichtlich Patienten mit Therapieanpassung (Prüfintervention: 12,3 %, Placebo: 30,2 %; Gruppenunterschied: 17,9 Prozentpunkte). Unklar, ob für Patienten mit Therapieanpassung die Beobachtungen durch LOCF ersetzt wurden.
ANCOVA: Kovarianzanalyse, ITT: Intention-to-Treat, LOCF: Last observation carried forward

Ergebnisse zu schmerzhaften Gelenken

In Tabelle 89 sind die Ergebnisse zu den absoluten Änderungen der Anzahl der schmerzhaften Gelenke dargestellt.

Tabelle 89: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte Gelenke (Adalimumab)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studienende MW (SD)**	**Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b, c] **MW (SD)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[b, d]**; p-Wert**
DE009[e] (ARMADA) (24 Wochen)					
Adalimumab + MTX	*63*	*27,5 (12,57)*	*14,1 (17,48)*	*−13,3 (18,05)*	−8,6 [−13,96; −3,24][f]; k. A.
Placebo + MTX	*60*	*28,7 (15,42)*	*24,1 (17,72)*	*−4,7 (11,80)*	
DE019[e] (52 Wochen)					
Adalimumab + MTX	207	27,3 (12,7)	*10,7 (13,3)*	−16,6 (12,8)	*−7,4 [−9,8; −5,0]*[g]*;* < 0,001
Placebo + MTX	200	28,1 (13,8)	*18,5 (15,5)*	−9,6 (14,7)	
DE031 (STAR) (24 Wochen)	Endpunkt nicht untersucht				
M02-556[e] (24 Wochen)					
Adalimumab + MTX	64	19,2 (9,19)	*9,7 (11,02)*	−9,5 (9,61)	−6,1 [−9,79; −2,41][f]; *0,002*
Placebo + MTX	63	20,3 (8,59)	*16,8 (12,81)*	−3,4 (11,50)	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: LOCF-Auswertung der ITT-Population.
c: Negative Änderung bedeutet Verbesserung. Die Ergebnisse aus Studien, in denen positive Änderung als Verbesserung beschrieben wird, sind angepasst (Vorzeichen geändert)
d: Negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Adalimumab + MTX.
e: basierend auf 68 Joint-count
f: eigene Berechnung
g: Ergebnis aus ANCOVA, adjustiert nach Baseline-Werten.
ANCOVA: Kovarianzanalyse, ITT: Intention-to-Treat, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

Abbildung 32 zeigt die Meta-Analyse der Ergebnisse zu den absoluten Änderungen der der Anzahl der schmerzhaften Gelenke. Es zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Adalimumab + MTX. Für alle 3 Studien lag endpunktbezogen ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Hieraus würde sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Adalimumab ergeben.

Das hohe Verzerrungspotenzial der 3 Studien beruhte ausschließlich darauf, dass in der Placebo + MTX-Gruppe deutlich mehr Patienten die Studie wegen fehlender Wirksamkeit frühzeitig abgebrochen bzw. eine Therapieanpassung erhalten hatten als in der Adalimumab + MTX-Gruppe. Somit waren für diese Studien Sensitivitätsanalysen angezeigt, wie in Abschnitt 4.4.3 beschrieben. Abbildung 33 zeigt das Ergebnis dieser

Sensitivitätsanalysen. Die Meta-Analyse zeigt weiterhin einen gleichgerichteten statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Adalimumab + MTX. Der Effekt wurde daher insgesamt als robust eingestuft.

Es ergibt sich ein Beleg für einen Nutzen von Adalimumab hinsichtlich schmerzhafter Gelenke.

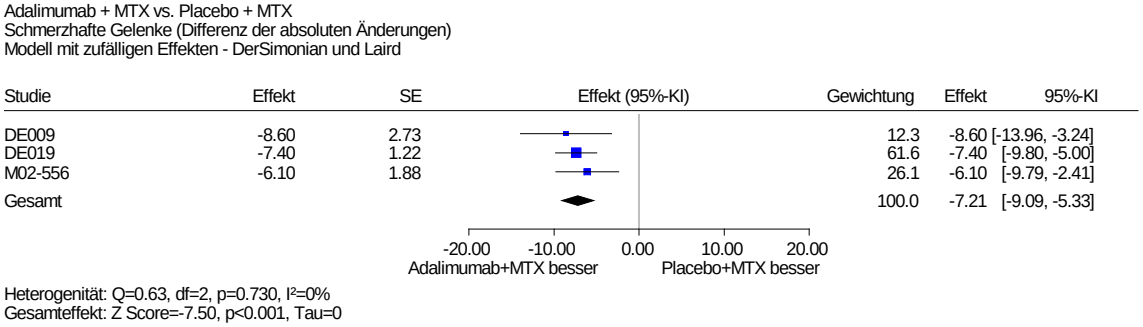


Abbildung 32: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte Gelenke (Adalimumab)

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, SE: Standardfehler, vs: versus

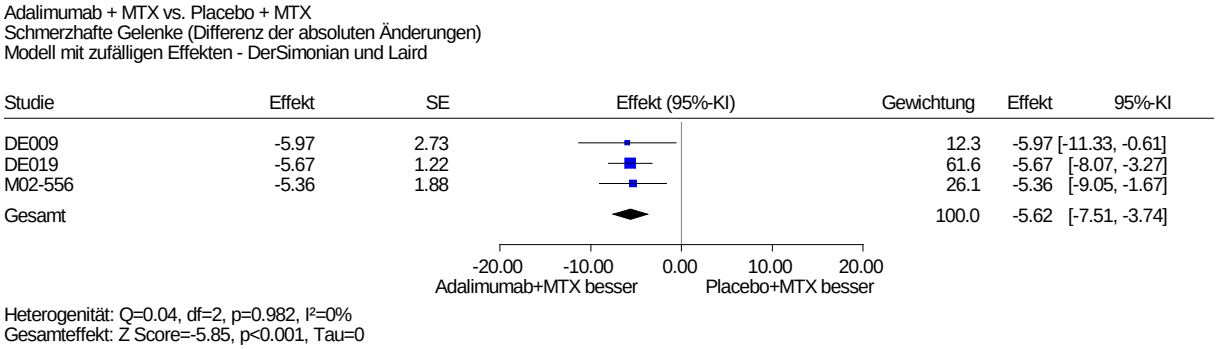


Abbildung 33: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte Gelenke (Adalimumab) – Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses differenzieller Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit bzw. bedeutsamer Unterschiede in Anteilen von Patienten mit Therapieanpassung in den Studien DE009, DE019 und M02-556

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, SE: Standardfehler, vs: versus

Ergebnisse zu geschwollenen Gelenken

In Tabelle 90 sind die Ergebnisse zu den absoluten Änderungen der Anzahl der geschwollenen Gelenke dargestellt.

Tabelle 90: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – geschwollene Gelenke (Adalimumab)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studienende MW (SD)**	**Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b, c] **MW (SD)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[b, d]**; p-Wert**
DE009[e] (ARMADA) (24 Wochen)					
Adalimumab + MTX	*63*	*16,8 (8,29)*	*7,1 (6,53)*	*−9,7 (9,52)*	−7,1 [−10,62; −3,58][f]; k. A
Placebo + MTX	*60*	*16,8 (9,68)*	*14,2 (11,84)*	−2,6 (10,35)	
DE019[e] (52 Wochen)					
Adalimumab + MTX	207	19,3 (9,8)	*7,4 (9,3)*	−11,9 (11,0)	*−6,1 [−7,9; −4,4]*[g]*;* < 0,001
Placebo + MTX	200	19,0 (9,5)	*13,4 (10,2)*	−5,6 (10,3)	
DE031 (STAR) (24 Wochen)	Endpunkt nicht untersucht				
M02-556[e] (24 Wochen)					
Adalimumab + MTX	64	12,2 (5,61)	4,3 (5,68)	−7,9 (6,78)	−5,9 [−8,33; −3,47][f]; < 0,001
Placebo + MTX	63	12,8 (5,76)	10,8 (8,67)	−2,0 (7,17)	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: LOCF-Auswertung der ITT-Population.
c: Negative Änderung bedeutet Verbesserung. Die Ergebnisse aus Studien, in denen positive Änderung als Verbesserung beschrieben wird, sind angepasst (Vorzeichen geändert).
d: Negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Adalimumab + MTX.
e: basierend auf 66 Joint-count
f: eigene Berechnung
g: Ergebnis aus ANCOVA, adjustiert nach Baseline-Werten.
ANCOVA: Kovarianzanalyse, ITT: Intention-to-Treat, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

Abbildung 34 zeigt die Meta-Analyse der Ergebnisse zu den absoluten Änderungen der Anzahl der geschwollenen Gelenke. Es zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Adalimumab + MTX. Für alle 3 Studien lag endpunktbezogen ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Hieraus würde sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Adalimumab ergeben.

Das hohe Verzerrungspotenzial der 3 Studien beruhte ausschließlich darauf, dass in der Placebo + MTX-Gruppe deutlich mehr Patienten die Studie wegen fehlender Wirksamkeit frühzeitig abgebrochen bzw. eine Therapieanpassung erhalten hatten als in der Adalimumab + MTX-Gruppe. Somit waren für diese Studien Sensitivitätsanalysen angezeigt, wie in Abschnitt 4.4.3 beschrieben. Abbildung 35 zeigt das Ergebnis dieser

Sensitivitätsanalysen. Die Meta-Analyse zeigt weiterhin einen gleichgerichteten statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Adalimumab + MTX. Der Effekt wurde daher insgesamt als robust eingestuft.

Es ergibt sich ein Beleg für einen Nutzen von Adalimumab hinsichtlich geschwollener Gelenke.

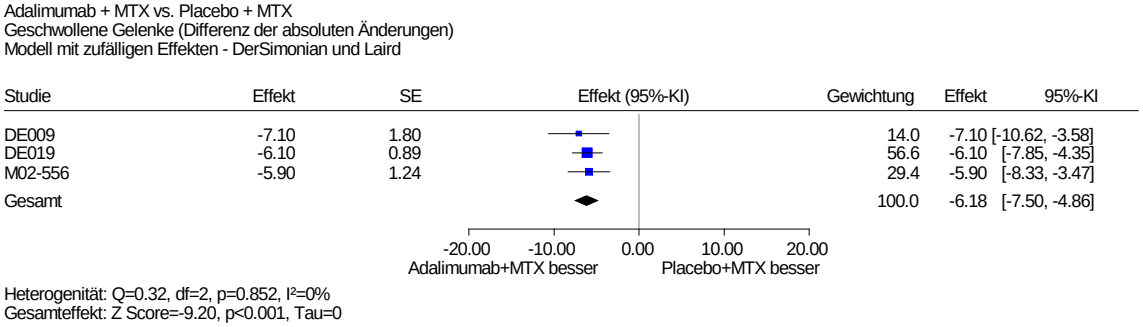


Abbildung 34: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – geschwollene Gelenke (Adalimumab)

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, SE: Standardfehler, vs: versus

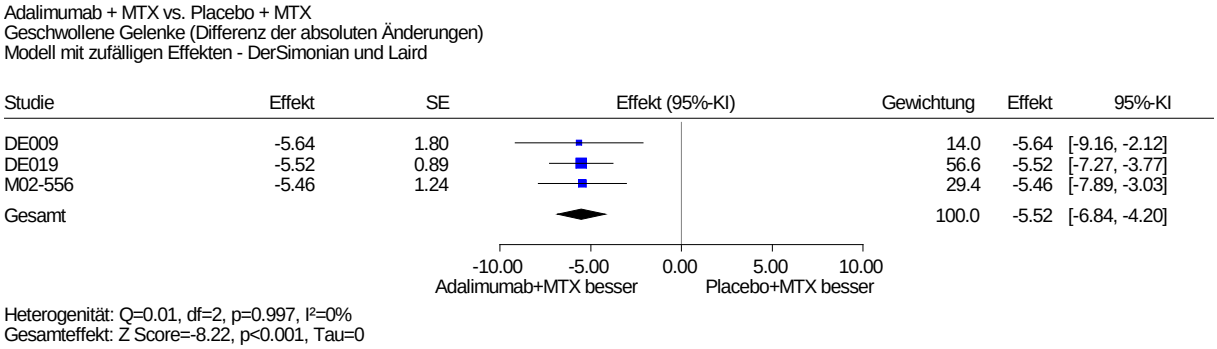


Abbildung 35: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – geschwollene Gelenke (Adalimumab) – Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses differenzieller Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit bzw. bedeutsamer Unterschiede in Anteilen von Patienten mit Therapieanpassung in den Studien DE009, DE019 und M02-556

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, SE: Standardfehler, vs: versus

5.3.2.2.2 Schmerz

Aus 3 von 4 Studien lagen Ergebnisse zum Schmerz für die relevante Studienpopulation vor. In allen 3 Studien wurden die absoluten Änderungen des Schmerzes im Vergleich zu Studienbeginn ausgewertet. In diesen Studien hatten die Patienten den Schmerz jeweils mittels einer visuellen Analogskala beurteilt (siehe Anhang E).

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Schmerz

Tabelle 91 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den absoluten Änderungen auf der VAS zum Schmerz auf Endpunktebene. Für alle 3 Studien wurde für die Ergebnisse auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. In allen Studien lag es daran, dass unter Placebo + MTX mehr Patienten eine Therapieanpassung erhalten hatten bzw. die Studie aufgrund fehlender Wirksamkeit vorzeitig abgebrochen hatten. Für diese Patienten wurden zwar die zuletzt verfügbaren Beobachtungen fortgeschrieben (LOCF), aber damit war eine relevante Verzerrung des Effektschätzers möglich. Ein vom ITT-Prinzip unabhängiger Grund lag für die Studie DE009 vor (geplante Analyse wurde nicht durchgeführt).

Tabelle 91: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz (Adalimumab)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
DE009 (ARMADA)	niedrig	ja	nein[a]	unklar[b]	ja	hoch[a]
DE019	niedrig	ja	nein[c]	ja	ja	hoch[c]
DE031 (STAR)	Endpunkt nicht untersucht					
M02-556	niedrig	ja	nein[d]	ja	ja	hoch[d]

a: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 25,4 %, Placebo: 61,3 %; Gruppenunterschied 35,9 Prozentpunkte).
b: Geplante ANCOVA wurde nicht durchgeführt
c: Bezogen auf die Gesamtpopulation: bedeutsamer Gruppenunterschied hinsichtlich Personen mit Therapieanpassung (Prüfintervention: 4,3 %, Kontrolle: 16,5 %; Gruppenunterschied: 12,2 Prozentpunkte).
d: Bezogen auf die Gesamtpopulation: bedeutsamer Gruppenunterschied hinsichtlich Patienten mit Therapieanpassung (Prüfintervention: 12,3 %, Placebo: 30,2 %; Gruppenunterschied: 17,9 Prozentpunkte).
ANCOVA: Kovarianzanalyse, ITT: Intention-to-Treat, LOCF: Last observation carried forward

Ergebnisse zum Schmerz

In Tabelle 92 sind die Ergebnisse zu den absoluten Änderungen auf der VAS zum Schmerz dargestellt.

Tabelle 92: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz – VAS 100 mm (Adalimumab)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studien-ende MW (SD)**[b]	**Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b, c] **MW (SD)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[b, d]**; p-Wert**
DE009 (ARMADA) (24 Wochen)					
Adalimumab + MTX	*63*	*51,5 (21,7)*	*28,1 (27,3)*	*−23,3 (32,5)*	−15,8 [−25,54; −6,06][e]; ≤ 0,05
Placebo + MTX	*60*	*56,5 (20,7)*	*49,0 (26,0)*	*−7,5 (21,8)*	
DE019 (52 Wochen)					
Adalimumab + MTX	*205*	55,9 (20,4)	*26,3 (23,6)*	*−29,5* (23,74)[e, f]	*−18,7 [−23,3; −14,1]*[f]*;* < 0,001
Placebo + MTX	*199*	56,3 (22,9)	*45,2 (26,3)*	*−10,8* (23,39)[e, f]	
DE031 (STAR) (24 Wochen)	Endpunkt nicht untersucht				
M02-556 (24 Wochen)					
Adalimumab + MTX	*64*	57,6 *(18,23)*	*33,9 (22,70)*	−23,7 (22,86)	−16,4 [−25,20; −7,60][f]; *< 0,001*[h]
Placebo + MTX	*63*	59,4 *(18,59)*	*52,2 (25,93)*	−7,3 (27,50)	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: Wenn nicht anders angegeben, LOCF-Auswertung der ITT-Population.
c: Negative Änderung bedeutet Verbesserung. Die Ergebnisse aus Studien, in denen positive Änderung als Verbesserung beschrieben wird, sind angepasst (Vorzeichen geändert).
d: Negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Adalimumab + MTX.
e: Konfidenzintervall und Differenz: eigene Berechnung.
f: Ergebnis aus ANCOVA, adjustiert nach Baseline.
g: SD: eigene Berechnung
h: p-Wert aus Wilcoxon-Rangsummentest
ANCOVA: Kovarianzanalyse, ITT: Intention-to-Treat, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, VAS: visuelle Analogskala

Abbildung 36 zeigt die Meta-Analyse der Ergebnisse zu den absoluten Änderungen auf der VAS zum Schmerz. Es zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Adalimumab + MTX. Da keine skalenspezifisch validierten bzw. etablierten Relevanzkriterien für den Gruppenunterschied oder keine Responderanalysen zu einer validierten bzw. etablierten MID vorlagen, wurde auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) für die Relevanzbewertung zurückgegriffen (siehe Abbildung 37). Das 95 %-KI der SMD lag vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von −0,2. Es wurde daher davon ausgegangen, dass der Effekt nicht in einem sicher irrelevanten Bereich lag. Für alle 3 Studien lag endpunktbezogen ein hohes

Verzerrungspotenzial vor. Hieraus würde sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Adalimumab ergeben.

Das hohe Verzerrungspotenzial der 3 Studien beruhte ausschließlich darauf, dass in der Placebo + MTX-Gruppe deutlich mehr Patienten die Studie wegen fehlender Wirksamkeit frühzeitig abgebrochen bzw. eine Therapieanpassung erhalten hatten als in der Adalimumab + MTX-Gruppe. Somit waren für diese Studien Sensitivitätsanalysen angezeigt, wie in Abschnitt 4.4.3 beschrieben. Abbildung 38 zeigt das Ergebnis dieser Sensitivitätsanalysen. Bei Betrachtung der SMD in Form von Hedges' g für die Relevanzbewertung zeigte sich, dass das 95 %-KI der SMD des Gesamtschätzers weiterhin vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von −0,2 lag. Der Effekt wurde daher insgesamt als robust eingestuft.

Hieraus ergibt sich ein Beleg für einen Nutzen von Adalimumab hinsichtlich Schmerz.

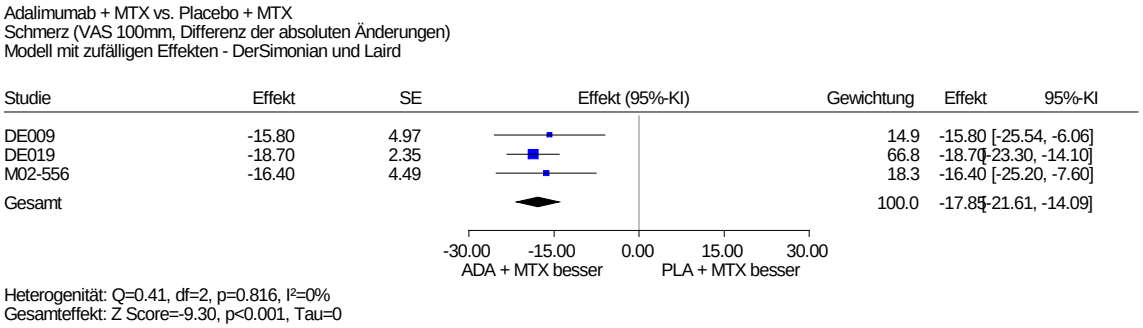


Abbildung 36: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz – VAS 100 mm (Adalimumab)

ADA: Adalimumab, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, PLA: Placebo, SE: Standardfehler, VAS: visuelle Analogskala, vs: versus

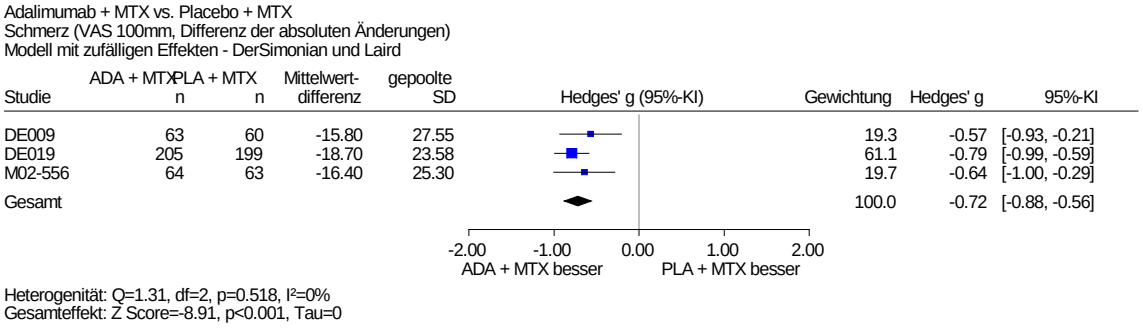


Abbildung 37: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz – VAS 100 mm (Adalimumab)

ADA: Adalimumab, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten in der Auswertung, PLA: Placebo, SD: Standardabweichung, VAS: visuelle Analogskala, vs: versus

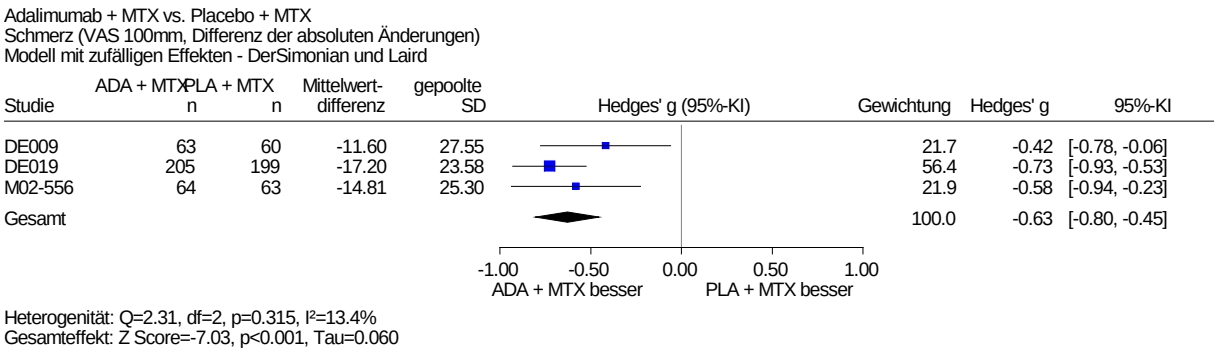


Abbildung 38: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz – VAS 100 mm (Adalimumab) – Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses differenzieller Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit bzw. bedeutsamer Unterschiede in Anteilen von Patienten mit Therapieanpassung in den Studien DE009, DE019 und M02-556

ADA: Adalimumab, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten in der Auswertung, PLA: Placebo, SD: Standardabweichung, VAS: visuelle Analogskala, vs: versus

5.3.2.2.3 Globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten

Für 3 aus 4 Studien lagen Ergebnisse zur globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten für die relevante Studienpopulation vor. In allen 3 Studien wurden die absoluten Änderungen der globalen Einschätzung im Vergleich zu Studienbeginn ausgewertet. Die Patienten hatten die Krankheitsaktivität global mittels einer visuellen Analogskala eingeschätzt (siehe Anhang E).

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten

Tabelle 93 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den relativen Änderungen auf der VAS zur globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten auf Endpunktebene. Für die Ergebnisse aus allen 3 Studien wurde auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. In allen Studien war es darauf zurückzuführen, dass unter Placebo + MTX mehr Patienten eine Therapieanpassung erhalten hatten bzw. die Studie aufgrund fehlender Wirksamkeit vorzeitig abgebrochen hatten. Für diese Patienten wurden zwar die zuletzt verfügbaren Beobachtungen fortgeschrieben (LOCF), aber damit war eine relevante Verzerrung des Effektschätzers möglich. Ein vom ITT-Prinzip unabhängiger Grund lag für die Studie DE009 vor (geplante Analyse wurde nicht durchgeführt).

Tabelle 93: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (Adalimumab)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
DE009 (ARMADA)	niedrig	ja	nein[a]	unklar[b]	ja	hoch[a]
DE019	niedrig	ja	nein[c]	ja	ja	hoch[c]
DE031 (STAR)	Endpunkt nicht untersucht					
M02-556	niedrig	ja	nein[d]	ja	ja	hoch[d]

a: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 25,4, Placebo: 61,3 %; Gruppenunterschied 35,9 Prozentpunkte).
b: Geplante ANCOVA wurde nicht durchgeführt
c: Bezogen auf die Gesamtpopulation: bedeutsamer Gruppenunterschied hinsichtlich Personen mit Therapieanpassung (Prüfintervention: 4,3 %, Kontrolle: 16,5 %; Gruppenunterschied: 12,2 Prozentpunkte).
d: Bezogen auf die Gesamtpopulation: bedeutsamer Gruppenunterschied hinsichtlich Patienten mit Therapieanpassung (Prüfintervention: 12,3 %, Placebo: 30,2 %; Gruppenunterschied: 17,9 Prozentpunkte).
ANCOVA: Kovarianzanalyse, ITT: Intention-to-Treat, LOCF: Last observation carried forward

Ergebnisse zur globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten

In Tabelle 94 sind die Ergebnisse zu den relativen Änderungen auf der VAS zur globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten dargestellt.

Tabelle 94: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten – VAS 100 mm (Adalimumab)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studienende MW (SD)**[b]	**Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b, c] **MW (SD)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[b, d]**; p-Wert**
DE009 (ARMADA) (24 Wochen)					
Adalimumab + MTX	*63*	*56,0 (21,2)*	*27,5 (26,6)*	*−28,5 (31,7)*	−20,7 [−30,59; −10,81][e]; ≤ 0,05
Placebo + MTX	*60*	*57,8 (23,5)*	*50,0 (25,8)*	*−7,8 (23,9)*	
DE019 (52 Wochen)					
Adalimumab + MTX	*205*	52,7 (21,0)	*25,1 (23,3)*	*−27,8* (24,1)[f, g]	−17,9 [−22,7; −13,2][f] *< 0,001*
Placebo + MTX	*199*	54,3 (22,9)	*43,5 (26,0)*	*−9,9* (24,1)[f, g]	
DE031 (STAR) (24 Wochen)	Endpunkt nicht untersucht				
M02-556 (24 Wochen)					
Adalimumab + MTX	64	59,7 (17,19)	*36,2 (23,40)*	−23,7 (26,54)	−13 [−21,94; −4,06][e]; *0,002*[h]
Placebo + MTX	63	63,2 (20,44)	*52,6 (25,47)*	−10,7 (24,85)	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: Wenn nicht anders angegeben, LOCF-Auswertung der ITT-Population.
c: Negative Änderung bedeutet Verbesserung. Die Ergebnisse aus Studien, in denen positive Änderung als Verbesserung beschrieben wird, sind angepasst (Vorzeichen geändert).
d: Negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Adalimumab + MTX.
e: Differenz und Konfidenzintervall: eigene Berechnung.
f: Ergebnis aus ANCOVA, adjustiert nach Baseline.
g: Standardabweichung: eigene Berechnung
h: p-Wert aus Wilcoxon-Rangsummentest.
ANCOVA: Kovarianzanalyse, ITT: Intention-to-Treat, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, VAS: visuelle Analogskala

Abbildung 39 zeigt die Meta-Analyse der Ergebnisse zu den relativen Änderungen auf der VAS zur globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten. Es zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Adalimumab + MTX. Da keine skalenspezifisch validierten bzw. etablierten Relevanzkriterien für den Gruppenunterschied oder keine Responderanalysen zu einer validierten bzw. etablierten MID vorlagen, wurde auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) für die Relevanzbewertung zurückgegriffen (siehe Abbildung 40). Das 95 %-KI der SMD lag vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von −0,2. Es wurde daher davon ausgegangen, dass der Effekt nicht in einem sicher irrelevanten Bereich lag. Für alle 3 Studien lag

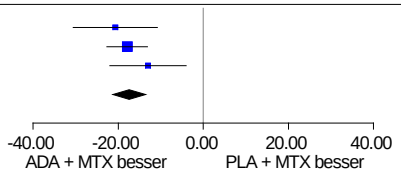
endpunktbezogen ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Hieraus würde sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Adalimumab ergeben.

Das hohe Verzerrungspotenzial der 3 Studien beruhte ausschließlich darauf, dass in der Placebo + MTX-Gruppe deutlich mehr Patienten die Studie wegen fehlender Wirksamkeit frühzeitig abgebrochen bzw. eine Therapieanpassung erhalten hatten als in der Adalimumab + MTX-Gruppe. Somit waren für diese Studien Sensitivitätsanalysen angezeigt, wie in Abschnitt 4.4.3 beschrieben. Abbildung 41 zeigt das Ergebnis dieser Sensitivitätsanalysen. Bei Betrachtung der SMD in Form von Hedges' g für die Relevanzbewertung zeigte sich, dass das 95 %-KI der SMD des Gesamtschätzers weiterhin vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von −0,2 lag. Der Effekt wurde daher insgesamt als robust eingestuft.

Hieraus ergibt sich ein Beleg für einen Nutzen von Adalimumab hinsichtlich der globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten.

Adalimumab + MTX vs. Placebo + MTX
Globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (VAS 100mm, Differenz der absoluten Änderungen)
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	Effekt	SE	Effekt (95%-KI)	Gewichtung	Effekt	95%-KI
DE009	-20.70	5.05		15.2	-20.70	[-30.59, -10.81]
DE019	-17.90	2.42		66.1	-17.90	[-22.65, -13.15]
M02-556	-13.00	4.56		18.7	-13.00	[-21.94, -4.06]
Gesamt				100.0	-17.41	[-21.27, -13.55]



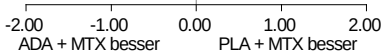
Heterogenität: Q=1.40, df=2, p=0.496, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-8.84, p<0.001, Tau=0

Abbildung 39: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten – VAS 100 mm (Adalimumab)

ADA: Adalimumab, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, PLA: Placebo, SE: Standardfehler, VAS: visuelle Analogskala, vs: versus

Adalimumab + MTX vs. Placebo + MTX
Globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (VAS 100mm, Differenz der absoluten Änderungen)
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	ADA + MTX n	PLA + MTX n	Mittelwert-differenz	gepoolte SD	Hedges' g (95%-KI)	Gewichtung	Hedges' g	95%-KI
DE009	63	60	-20.70	27.97		18.7	-0.74	[-1.10, -0.37]
DE019	205	199	-17.90	24.35		61.4	-0.73	[-0.94, -0.53]
M02-556	64	63	-13.00	25.70		20.0	-0.50	[-0.86, -0.15]
Gesamt						100.0	-0.69	[-0.85, -0.53]



Heterogenität: Q=1.32, df=2, p=0.518, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-8.54, p<0.001, Tau=0

Abbildung 40: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten – VAS 100 mm (Adalimumab)

ADA: Adalimumab, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten in der Auswertung, PLA: Placebo, SD: Standardabweichung, VAS: visuelle Analogskala, vs: versus

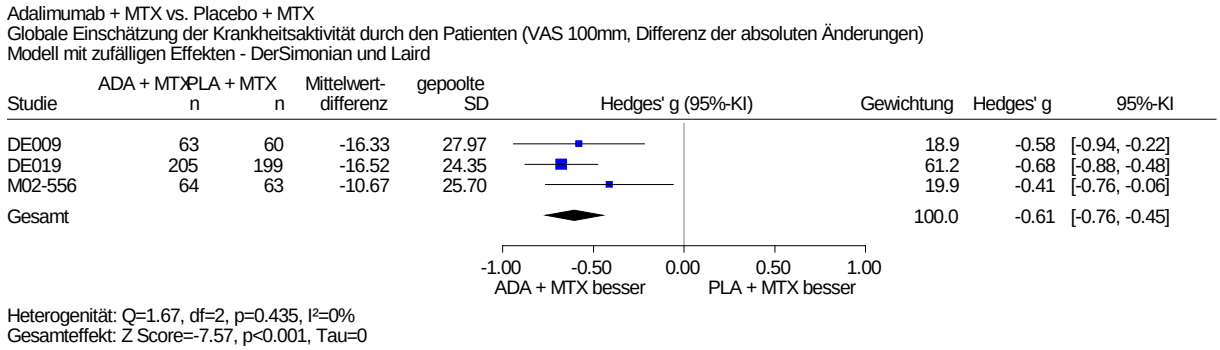


Abbildung 41: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten – VAS 100 mm (Adalimumab) – Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses differenzieller Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit bzw. bedeutsamer Unterschiede in Anteilen von Patienten mit Therapieanpassung in den Studien DE009, DE019 und M02-556

ADA: Adalimumab, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten in der Auswertung, PLA: Placebo, SD: Standardabweichung, VAS: visuelle Analogskala, vs: versus

5.3.2.2.4 Einschätzung der allgemeinen Gesundheit durch den Patienten

Die Einschätzung der allgemeinen Gesundheit durch den Patienten wurde in den für den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studien zu Adalimumab + MTX nicht untersucht.

5.3.2.2.5 Morgensteifigkeit

Für Adalimumab + MTX wurde sowohl die Dauer der Morgensteifigkeit untersucht als auch die Anzahl Patienten ohne Morgensteifigkeit (Responderanalyse). Die Dauer der Morgensteifigkeit wurde als absolute Änderung im Vergleich zu Studienbeginn ausgewertet. Für 2 der 4 Studien (DE019, M02-556) lagen Ergebnisse für die relevante Studienpopulation vor.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Morgensteifigkeit

Tabelle 95 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur absoluten Änderung der Dauer der Morgensteifigkeit bzw. aus den Responderanalysen zur Morgensteifigkeit. Für die Ergebnisse aus beiden Studien wurde auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. Dies galt sowohl für die Ergebnisse zur Dauer der Morgensteifigkeit als auch zur Anzahl Patienten ohne Morgensteifigkeit und war jeweils auf eine nicht adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips zurückzuführen. In der Studie DE019 war es darauf zurückzuführen, dass unter Placebo + MTX mehr Patienten eine Therapieanpassung erhalten bzw. die Studie aufgrund fehlender Wirksamkeit vorzeitig abgebrochen hatten. Für diese Patienten wurden zwar die zuletzt verfügbaren Beobachtungen fortgeschrieben (LOCF), aber damit war eine relevante Verzerrung des Effektschätzers möglich. In der Studie M02-556

betrug der Anteil nicht berücksichtigter Patienten in der Analyse > 30 %. In der Studie DE019 war die Responderanalyse zudem ungeplant durchgeführt worden.

Tabelle 95: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Morgensteifigkeit (Adalimumab)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
DE009 (ARMADA)	Endpunkt nicht untersucht					
DE019[a]	niedrig	ja	nein[b]	ja[c] / unklar[d]	ja	hoch[b]
DE031 (STAR)	Endpunkt nicht untersucht					
M02-556[a]	niedrig	ja	nein[e, f]	ja	ja	hoch[e, f]

a: Die Angaben gelten sowohl für die Ergebnisse zur Änderung des körperlichen Funktionsstatus als auch für die Responderanalysen zu diesem Endpunkt.
b: Bezogen auf die Gesamtpopulation: bedeutsamer Gruppenunterschied hinsichtlich Personen mit Therapieanpassung (Prüfintervention: 4,3 %, Kontrolle: 16,5 %; Gruppenunterschied: 12,2 Prozentpunkte).
c: Angabe gilt für die Dauer der Morgensteifigkeit.
d: Responderanalyse wurde ungeplant durchgeführt.
e: Dauer der Morgensteifigkeit: Anteil nicht berücksichtigter Patienten in der Analyse ≥ 30 %
f: Morgensteifigkeit Responder: bezogen auf die Gesamtpopulation: bedeutsamer Gruppenunterschied hinsichtlich Patienten mit Therapieanpassung (Prüfintervention: 12,3 %, Placebo: 30,2 %; Gruppenunterschied: 17,9 Prozentpunkte).
ITT: Intention-to-Treat

Ergebnisse zur Morgensteifigkeit

Änderung der Dauer der Morgensteifigkeit

In Tabelle 96 sind die Ergebnisse zur absoluten Änderung der Dauer der Morgensteifigkeit dargestellt.

Tabelle 96: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Dauer der Morgensteifigkeit in Minuten (Adalimumab)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studienende MW (SD)**	**Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b, c] **MW (SD)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[b, d]**; p-Wert**
DE009 (ARMADA) (24 Wochen)			Endpunkt nicht untersucht		
DE019 (52 Wochen)					
Adalimumab + MTX	*207*	*111,2 (145,3)*	*68,3*[e] (181,7)	*−45,8*[e] (181,7)[f]	*−41,6* *[−76,6; −6,6]*[e]*; 0,020*
Placebo + MTX	*200*	*112,3 (163,7)*	*109,9*[e] (178,6)	*−4,2*[e] (178,6)[f]	
DE031 (STAR) (24 Wochen)			Endpunkt nicht untersucht		
M02-556 (24 Wochen)					
Adalimumab + MTX	*60*		im vorliegenden Bericht nicht dargestellt[g]		
Placebo + MTX	*55*				

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: Wenn nicht anders angegeben, LOCF-Auswertung der ITT-Population.
c: Negative Änderung bedeutet Verbesserung. Die Ergebnisse aus Studien, in denen positive Änderung als Verbesserung beschrieben wird, sind angepasst (Vorzeichen geändert).
d: Negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Adalimumab + MTX.
e: Ergebnis aus ANCOVA: Adjustiert nach Baseline-Werten
f: SD: eigene Berechnung aus Konfidenzintervall.
g: Nur Analyse ohne Ersetzung der fehlenden Werte vorhanden. Da der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten > 30 % war, werden die Daten nicht dargestellt.
ITT: Intention-to-Treat, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

Der hohe Anteil nicht berücksichtigter Patienten in der Analyse der Studie M02-556 führte dazu, dass für die Dauer der Morgensteifigkeit ausschließlich die Ergebnisse der Studie DE019 in die vorliegende Nutzenbewertung einbezogen und in der Tabelle 96 dargestellt wurden. Diese Studie lieferte ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Adalimumab + MTX. Das Ergebnis beruht auf einer Studie mit endpunktbezogen hohem Verzerrungspotenzial.

Hieraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten von Adalimumab hinsichtlich der Dauer der Morgensteifigkeit.

Responderanalyse zur Morgensteifigkeit

In Tabelle 97 sind die Ergebnisse aus den Responderanalysen zur Morgensteifigkeit dargestellt.

Tabelle 97: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Patienten ohne Morgensteifigkeit (Adalimumab)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Patienten ohne Morgensteifigkeit**		**Patienten ohne Angabe zur Morgensteifigkeit n (%)**
		n (%)	**Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert**	
DE009 (24 Wochen)		Endpunkt nicht untersucht		
DE019 (52 Wochen)				
Adalimumab + MTX	*207*	*85 (41,1)*	OR: 2,79 [1,79; 4,34][b]; k. A	*2 (1)*
Placebo + MTX	*200*	*40 (20,0)*		*2 (1)*
DE031 (STAR) (24 Wochen)		Endpunkt nicht untersucht		
M02-556 (24 Wochen)				
Adalimumab + MTX	*65*	*25 (38,5)*	OR: 2,95 [1,30; 6,71][b]; k. A	*14 (21,5)*[c]
Placebo + MTX	*63*	*11 (17,5)*		*23 (36,5)*[c]

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: Eigene Berechnung: asymptotisch; fehlende Angaben von Patienten und von Therapieanpassern wurden als „nicht ohne Morgensteifigkeit“ gewertet.
c: Davon haben 8 (12,3 %) Patienten in der Adalimumabgruppe und 19 (30,2 %) in der Placebogruppe nach Woche 16 eine Therapieanpassung (Änderung der MTX-Dosis oder zusätzliche DMARDs).
DMARD: Disease modyfing antirheumatic drug, k. A.: keine Angabe, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Patientenzahl ohne Morgensteifigkeit, OR: Odds Ratio

Für die Auswertung der Patienten ohne Morgensteifigkeit lagen 2 Studien vor, die maßgeblich für die Ergebnisinterpretation herangezogen wurden. Für M02-556 war geplant, Patienten mit Therapieanpassung als Nonresponder auszuwerten, was aber nicht durchgeführt wurde. In beiden Studien wurden jeweils die Anzahl Patienten ohne Morgensteifigkeit (= Responder), mit Morgensteifigkeit (= Nonresponder) und ohne Angabe zur Morgensteifigkeit aufgelistet. Für eine eigene Berechnung des Effektschätzers wurden Patienten ohne Angabe zur Morgensteifigkeit als Nonresponder angesehen und das Odds Ratio für diese Situation selbst berechnet (siehe Tabelle 97). Abbildung 42 zeigt die Meta-Analyse dieser Ergebnisse zum Anteil der Patienten ohne Morgensteifigkeit. Es zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Adalimumab + MTX. Für beide Studien lag endpunktbezogen ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Hieraus würde sich ein Hinweis auf einen Effekt von Adalimumab ergeben.

Das hohe Verzerrungspotenzial beider Studien beruhte darauf, dass in der Placebo + MTX-Gruppe deutlich mehr Patienten eine Therapieanpassung erhalten hatten als in der Adalimumab + MTX-Gruppe. Somit waren für diese Studien Sensitivitätsanalysen angezeigt, wie in Abschnitt 4.4.3 beschrieben. Abbildung 43 zeigt das Ergebnis dieser Sensitivitäts-

analysen. Es zeigte sich auch hier, dass statistisch signifikant mehr Patienten der Adalimumab + MTX-Gruppe keine Morgensteifigkeit hatten als in der Placebo + MTX-Gruppe. Der Effekt wurde daher insgesamt als robust eingestuft.

Hieraus ergibt sich ein Beleg für einen Effekt von Adalimumab hinsichtlich der Morgensteifigkeit.

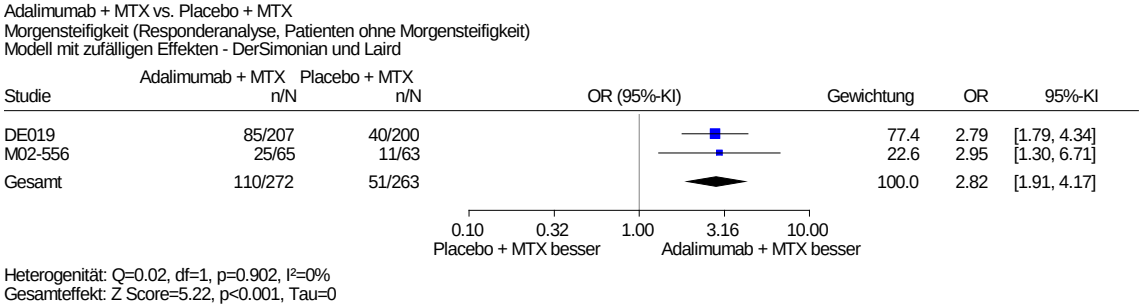


Abbildung 42: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Morgensteifigkeit – Anteil Patienten ohne Morgensteifigkeit (Adalimumab)

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Response, N: Anzahl Patienten in der Auswertung, OR: Odds Ratio, vs: versus

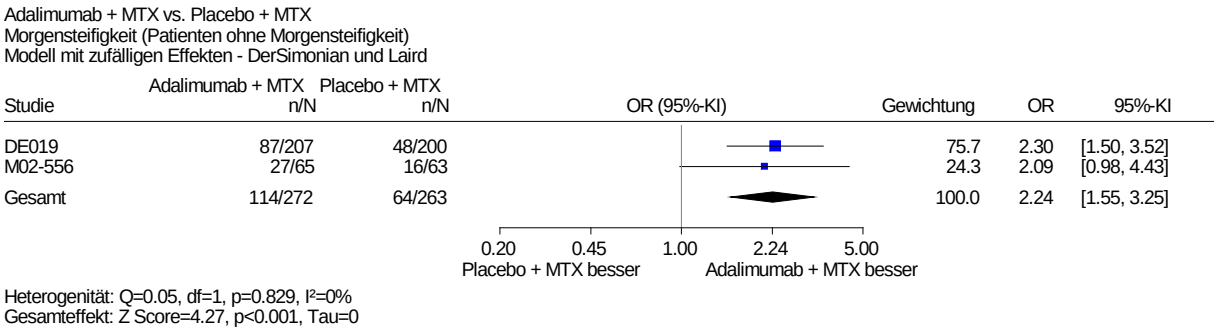


Abbildung 43: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Morgensteifigkeit – Anteil Patienten ohne Morgensteifigkeit (Adalimumab) – Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses des Unterschiedes in Anteilen der Patienten mit Therapieanpassung in den Studien DE019 und M02-556

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Response, N: Anzahl Patienten in der Auswertung, OR: Odds Ratio, vs: versus

Zusammenfassende Aussage zur Morgensteifigkeit

Zusammenfassend ergibt sich ein Beleg für einen Nutzen von Adalimumab hinsichtlich der Morgensteifigkeit.

5.3.2.2.6 Fatigue

Für 2 Studien der 4 Studien lagen Ergebnisse für die relevante Studienpopulation vor. In beiden Studien wurde die Fatigue als absolute Änderung im Vergleich zu Studienbeginn ausgewertet. Zur Erhebung der Fatigue wurde das Instrument Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue (FACIT-F) eingesetzt (siehe Anhang E).

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Fatigue

Tabelle 98 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur absoluten Änderung auf dem FACIT-F auf Endpunktebene. Für beide Studien wurde auf Endpunktebene für die Ergebnisse ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. Dies war maßgeblich jeweils auf die Umsetzung des ITT-Prinzips zurückzuführen. In der Auswertung wurden zwar nahezu alle randomisierten Patienten berücksichtigt, aber aufgrund der differenziellen Abbruchraten wegen fehlender Wirksamkeit bzw. hoher Unterschiede hinsichtlich Patienten mit Therapieanpassung waren trotz LOCF-Auswertung relevante Verzerrungen des Effektschätzers dadurch möglich.

Tabelle 98: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Fatigue (Adalimumab)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
DE009 (ARMADA)	niedrig	ja	nein[a]	ja	ja	hoch[a]
DE019	niedrig	ja	nein[b]	ja	ja	hoch[b]
DE031 (STAR)	Endpunkt nicht untersucht					
M02-556	Endpunkt nicht untersucht					

a: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 25,4, Placebo: 61,3 %; Gruppenunterschied 35,9 Prozentpunkte).
b: Bezogen auf die Gesamtpopulation: bedeutsamer Gruppenunterschied hinsichtlich Personen mit Therapieanpassung (Prüfintervention: 4,3 %, Kontrolle: 16,5 %; Gruppenunterschied: 12,2 Prozentpunkte).
ITT: Intention-to-Treat

Ergebnisse zur Fatigue

In Tabelle 99 sind die Ergebnisse zur absoluten Änderung auf dem FACIT-F dargestellt.

Tabelle 99: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Fatigue – FACIT-F (Adalimumab)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studien-ende**[b] **MW (SD)**	**Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b, c] **MW (SD)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[b, d]**; p-Wert**
DE009 (ARMADA) (24 Wochen)					
Adalimumab + MTX	*63*	*28,1 (11,4)*	*36,1* (9,7)[e]	*8,1* (9,7)[e]	*5,2 [1,8; 8,6]; 0,003*
Placebo + MTX	*60*	*28,4 (9,0)*	*30,9* (9,7)[e]	*2,9* (9,5)[e]	
DE019 (52 Wochen)					
Adalimumab + MTX	*207*	*30, 5(10,6)*	*37,2* (8,8)[e]	*7,5* (9,2)[e]	*4,7 [2,9; 6,4]; < 0,001*
Placebo + MTX	*200*	*28,3 (11,4)*	*32,5* (9,0)[e]	*2,8* (9,4)[e]	
DE031 (STAR) (24 Wochen)			Endpunkt nicht untersucht		
M02-556 (24 Wochen)			Endpunkt nicht untersucht		

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: Wenn nicht anders angegeben, LOCF-Auswertung der ITT-Population, Ergebnis aus ANCOVA adjustiert nach Baseline.
c: Positive Änderung bedeutet Verbesserung
d: Positive Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Adalimumab + MTX.
e: SD: eigene Berechnung aus Konfidenzintervall.
ANCOVA: Kovarianzanalyse, FACIT-F: Functional assessment of chronic illness therapy – Fatigue, ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

Abbildung 44 zeigt die Meta-Analyse der Ergebnisse zur absoluten Änderung auf dem FACIT-F. Es zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Adalimumab + MTX. Da keine skalenspezifisch validierten bzw. etablierten Relevanzkriterien für den Gruppenunterschied oder keine Responderanalysen zu einer validierten bzw. etablierten MID vorlagen, wurde auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) für die Relevanzbewertung zurückgegriffen (siehe Abbildung 45). Das 95 %-KI lag vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Es wurde davon ausgegangen, dass der Effekt nicht in einem sicher irrelevanten Bereich lag. Für beide Studien lag endpunktbezogen ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Hieraus würde sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Adalimumab ergeben.

Das hohe Verzerrungspotenzial beider Studien beruhte ausschließlich darauf, dass in der Placebo + MTX-Gruppe deutlich mehr Patienten die Studie wegen fehlender Wirksamkeit

frühzeitig abgebrochen bzw. eine Therapieanpassung erhalten hatten als in der Adalimumab + MTX-Gruppe. Somit waren für diese Studien Sensitivitätsanalysen angezeigt, wie in Abschnitt 4.4.3 beschrieben. Abbildung 46 zeigt das Ergebnis dieser Sensitivitätsanalysen. Bei Betrachtung der SMD in Form von Hedges' g für die Relevanzbewertung zeigte sich, dass das 95 %-KI der SMD des Gesamtschätzers weiterhin vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 lag. Der Effekt wurde daher insgesamt als robust eingestuft.

Hieraus ergibt sich ein Beleg für einen Nutzen von Adalimumab hinsichtlich Fatigue.

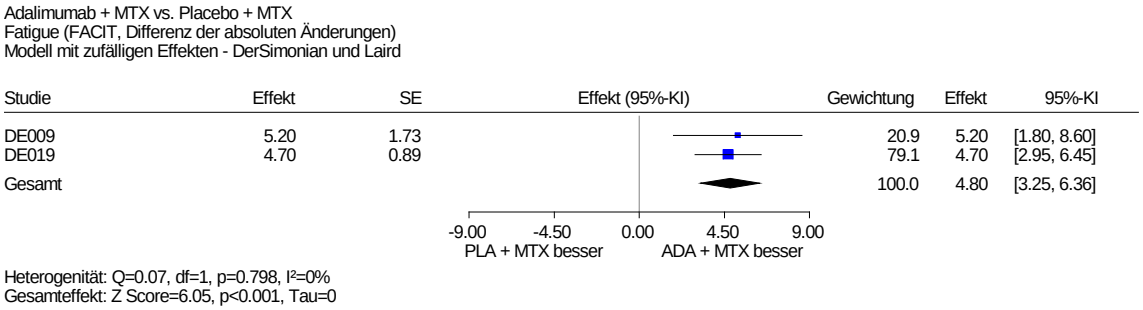


Abbildung 44: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Fatigue – FACIT-F (Adalimumab)

ADA: Adalimumab, FACIT-F: Functional assessment of chronic illness therapy – Fatigue,
KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, PLA: Placebo, SE: Standardfehler, vs: versus

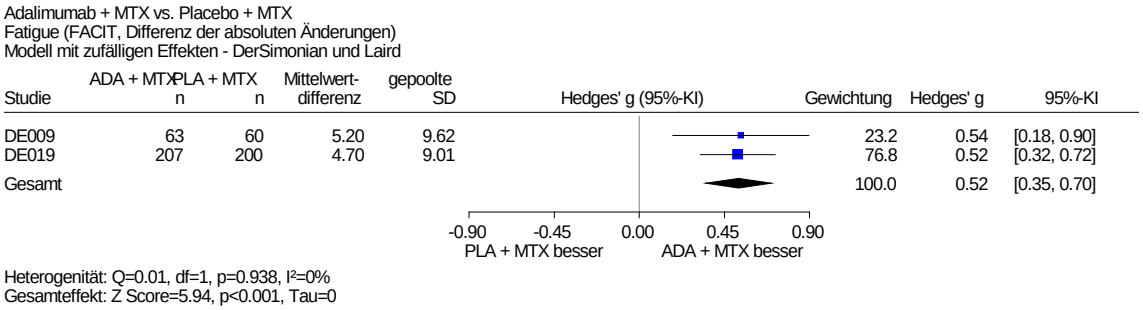


Abbildung 45: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Fatigue – FACIT-F (Adalimumab)

ADA: Adalimumab, FACIT-F: Functional assessment of chronic illness therapy – Fatigue,
KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten in der Auswertung, PLA: Placebo,
SD: Standardabweichung, vs: versus

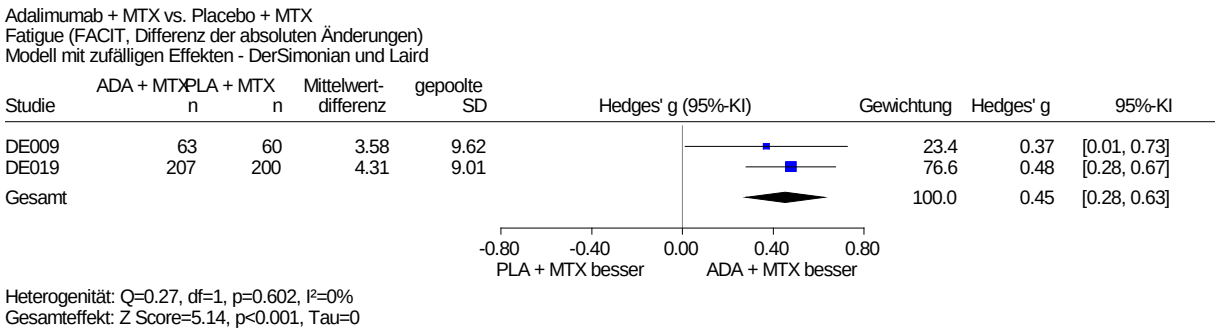


Abbildung 46: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Fatigue – FACIT-F (Adalimumab) – Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses differenzieller Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit bzw. bedeutsamer Unterschiede in Anteilen von Patienten mit Therapieanpassung in den Studien DE009 und DE019

ADA: Adalimumab, FACIT-F: Functional assessment of chronic illness therapy – Fatigue,
KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten in der Auswertung, PLA: Placebo,
SD: Standardabweichung, vs: versus

5.3.2.2.7 Schlafqualität

Die Schlafqualität wurde in den für den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studien zu Adalimumab + MTX nicht untersucht.

5.3.2.2.8 Zusammenfassung der Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis

Es ergibt sich ein Beleg für einen Nutzen von Adalimumab hinsichtlich der Symptomatik der rheumatoiden Arthritis bezogen auf schmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke, Schmerz, die globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten, Morgensteifigkeit und Fatigue.

5.3.2.3 Strukturelle Gelenkveränderungen

Strukturelle Gelenkveränderungen wurden in den für den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studien zu Adalimumab + MTX nicht untersucht.

5.3.2.4 Körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens

Aus 3 von 4 Studien lagen Ergebnisse für die relevante Studienpopulation zum Endpunkt des körperlichen Funktionsstatus vor. Zur Erhebung dieses Endpunkts hatten 2 Studien (DE009, DE019) den HAQ-DI eingesetzt, die Studie M02-556 hingegen den modifizierten HAQ in der koreanischen Version (zur Beschreibung der Instrumente siehe Anhang E). Es lagen sowohl Ergebnisse zu absoluten Änderungen des körperlichen Funktionsstatus im Vergleich zu Studienbeginn als auch aus Responderanalysen vor. Responderanalysen lagen nur aus einer

Studie (DE019) vor. Neben der validierten MID von 0,22 wurde auch der Schwellenwert 0,5 untersucht. Dieser Schwellenwert stellt ein strengeres Kriterium dar als 0,22. Er wurde auch für die vorliegende Nutzenbewertung akzeptiert (siehe Abschnitt 4.4.1).

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus

Tabelle 100 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den absoluten Änderungen auf dem HAQ-DI bzw. mHAQ (koreanische Version) und aus den Responderanalysen dieser Instrumente auf Endpunktebene. Für alle Studien wurde für die Ergebnisse auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. In allen Studien war dies auf die Umsetzung des ITT-Prinzips zurückzuführen, so wurden in der Auswertung zwar nahezu alle randomisierten Patienten berücksichtigt, aber aufgrund der differenziellen Abbruchraten wegen fehlender Wirksamkeit bzw. hoher Unterschiede hinsichtlich Patienten mit Therapieanpassung waren trotz LOCF-Auswertung relevante Verzerrungen der Effektschätzer dadurch möglich. Darüber hinaus wurde für die Studie DE009 die geplante Analyse nicht durchgeführt und es lagen diskrepante Angaben hinsichtlich des eingesetzten Instruments vor.

Tabelle 100: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: körperlicher Funktionsstatus (Adalimumab)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
DE009 (ARMADA)	niedrig	ja	nein[b]	unklar[c]	nein[d]	hoch[b, d]
DE019[a]	niedrig	ja	nein[e]	ja	ja	hoch[e]
DE031 (STAR)	Endpunkt nicht untersucht					
M02-556	niedrig	ja	nein[f]	ja	ja	hoch[f]

(Fortsetzung)

Tabelle 100: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: körperlicher Funktionsstatus (Adalimumab) (Fortsetzung)

a: Die Angaben gelten sowohl für die Ergebnisse zur Änderung des körperlichen Funktionsstatus als auch für die Responderanalysen zu diesem Endpunkt. b: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 25,4, Placebo: 61,3 %; Gruppenunterschied 35,9 Prozentpunkte). c: Geplante ANCOVA wurde nicht durchgeführt d: Diskrepante Beschreibung des verwendeten Instruments: Im Studienbericht wird der HAQ-DI beschrieben, aber im Protokoll der modified HAQ. Im Appendix des Protokolls, auf den der Studienbericht verweist, ist dieser unvollständig dargestellt. Vermutlich wurde der HAQ-DI eingesetzt. e: Bezogen auf die Gesamtpopulation: bedeutsamer Gruppenunterschied hinsichtlich Personen mit Therapieanpassung (Prüfintervention: 4,3 %, Kontrolle: 16,5 %; Gruppenunterschied: 12,2 Prozentpunkte). f: Bezogen auf die Gesamtpopulation: bedeutsamer Gruppenunterschied hinsichtlich Patienten mit Therapieanpassung (Prüfintervention: 12,3 %, Placebo: 30,2 %; Gruppenunterschied: 17,9 Prozentpunkte). ANCOVA: Kovarianzanalyse, HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index, ITT: Intention-to-Treat, LOCF: Last observation carried forward

Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus

Änderungen des HAQ

Die Ergebnisse zu den Änderungen zu den absoluten Änderungen auf dem HAQ-DI bzw. mHAQ (koreanische Version) sind in Tabelle 101 dargestellt.

Tabelle 101: Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus – Änderungen (Adalimumab)

Studie **Gruppe**	**Skala**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studien-ende MW (SD)**[b]	**Absolute Änderung verglichen zu Studien-beginn**[b, c] **MW (SD)**	**Gruppen-unterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[b, d]**; p-Wert**
DE009 (ARMADA) (24 Wochen)						
Adalimumab + MTX	HAQ-DI	*63*	*1,53 (0,61)*	*0,95 (0,71)*	*−0,58 (0,59)*	−0,35 [−0,55; −0,15][e]; *≤ 0,05*[e]
Placebo + MTX		*60*	*1,61 (0,62)*	*1,38 (0,74)*	*−0,23 (0,53)*	
DE019 (52 Wochen)						
Adalimumab + MTX	HAQ-DI	*206*	1,45 (0,63)	*0,86 (0,72)*	−0,59 (0,57)	*−0,34* *[−0,45; −0,24]*[e]; < 0,001[f]
Placebo + MTX		*200*	1,48 (0,59)	*1,24 (0,75)*	−0,25 (0,56)	
DE031 (STAR) (24 Wochen)	Endpunkt nicht untersucht					
M02-556 (24 Wochen)						
Adalimumab + MTX	Modi-fied KHAQ	*64*	1,4 (0,59)	*0,9 (0,69)*	−0,5 (0,55)	−0,30 [−0,48; −0,12][e]; 0,002[g]
Placebo + MTX		*63*	1,3 (0,63)	*1,2 (0,74)*	−0,2 (0,50)	

(Fortsetzung)

Tabelle 101: Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus – Änderungen (Adalimumab) (Fortsetzung)

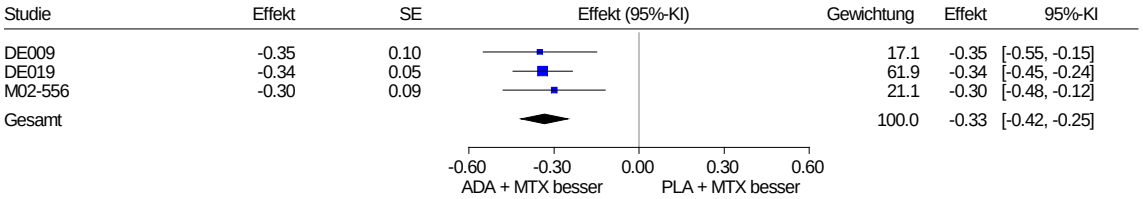
Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: LOCF-Auswertung der ITT-Population.
c: Negative Änderung bedeutet Verbesserung. Die Ergebnisse aus Studien, in denen positive Änderung als Verbesserung beschrieben wird, sind angepasst (Vorzeichen geändert).
d: Negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Adalimumab + MTX.
e: Differenz und Konfidenzintervall: eigene Berechnung.
f: Ergebnis aus ANCOVA, Änderungen adjustiert nach Baseline-Werten
g: p-Wert aus Wilcoxon-Rangsummentest.
ANCOVA: Kovarianzanalyse, HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index, ITT: Intention-to-Treat, KHAQ: HAQ – koreanische Version, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

Abbildung 47 zeigt die Meta-Analyse der Ergebnisse zu den absoluten Änderungen auf dem HAQ-DI bzw. mHAQ (koreanische Version). Es zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Adalimumab + MTX. Da aber nicht für alle Studien skalenspezifisch validierte bzw. etablierte Relevanzkriterien für den Gruppenunterschied und Responderanalysen vorlagen, wurde für die Ergebnisse der 3 Studien zu den Änderungen auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) für die Relevanzbewertung zurückgegriffen (siehe Abbildung 48). Das 95 %-KI der SMD lag vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von −0,2. Es wurde daher davon ausgegangen, dass der Effekt nicht in einem sicher irrelevanten Bereich lag. Für alle 3 Studien lag endpunktbezogen ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Hieraus würde sich ein Hinweis auf einen Effekt von Adalimumab ergeben.

Das hohe Verzerrungspotenzial der Studien DE019 und M02-556 beruhte ausschließlich darauf, dass in der Placebo + MTX-Gruppe deutlich mehr Patienten eine Therapieanpassung erhalten hatten als in der Adalimumab + MTX-Gruppe. Somit waren für diese Studien Sensitivitätsanalysen angezeigt, wie in Abschnitt 4.4.3 beschrieben. Abbildung 49 zeigt das Ergebnis dieser Sensitivitätsanalysen. Bei Betrachtung der SMD in Form von Hedges' g für die Relevanzbewertung zeigte sich, dass das 95 %-KI der SMD des Gesamtschätzers weiterhin vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von −0,2 lag. Der Effekt wurde daher insgesamt als robust eingestuft.

Hieraus ergibt sich ein Beleg für einen Effekt zugunsten von Adalimumab hinsichtlich des körperlichen Funktionsstatus.

Adalimumab + MTX vs. Placebo + MTX
Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI bzw. mKHAQ, Differenz der absoluten Änderungen)
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

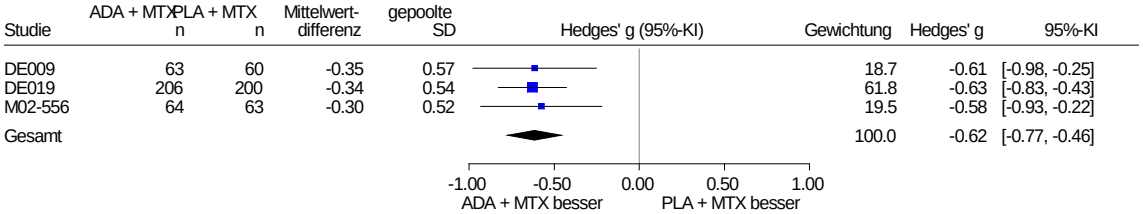


Heterogenität: Q=0.17, df=2, p=0.917, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-7.91, p<0.001, Tau=0

Abbildung 47: Meta-Analyse für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus – HAQ Änderungen (Adalimumab)

ADA: Adalimumab, HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index, KI: Konfidenzintervall, mKHAQ: modified HAQ (koreanische Version), MTX: Methotrexat, PLA: Placebo, SE: Standardfehler, vs: versus

Adalimumab + MTX vs. Placebo + MTX
Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI bzw. mKHAQ, Differenz der absoluten Änderungen)
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: Q=0.06, df=2, p=0.968, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-7.70, p<0.001, Tau=0

Abbildung 48: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus – HAQ Änderungen (Adalimumab)

ADA: Adalimumab, HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index, KI: Konfidenzintervall, mKHAQ: modified HAQ (koreanische Version), MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten in der Auswertung, PLA: Placebo, SD: Standardabweichung, vs: versus

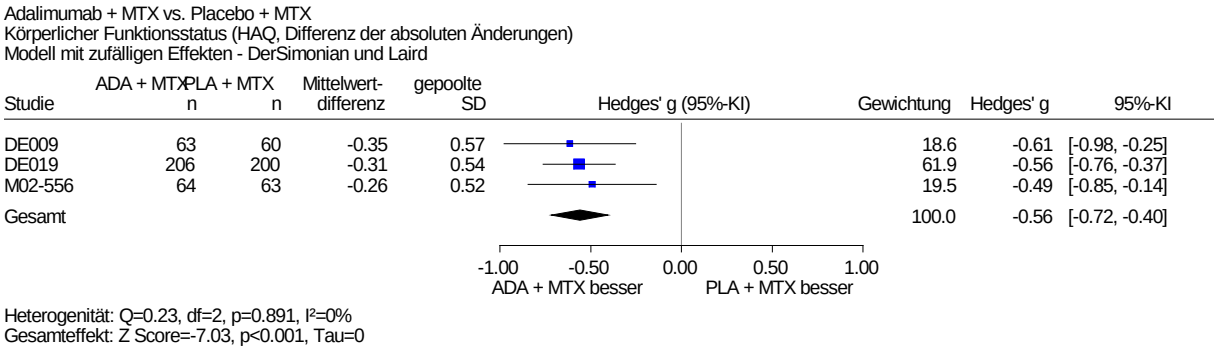


Abbildung 49: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus – HAQ Änderungen (Adalimumab) – Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses differenzieller Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit bzw. bedeutsamer Unterschiede in Anteilen von Patienten mit Therapieanpassung in den Studien DE019 und M02-556

ADA: Adalimumab, HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index, KI: Konfidenzintervall, mKHAQ: modified HAQ (koreanische Version), MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten in der Auswertung, PLA: Placebo, SD: Standardabweichung, vs: versus

Responderanalysen zum HAQ

Die Ergebnisse zu den Responderanalysen zum HAQ-DI bzw. mHAQ (koreanische Version) für den körperlichen Funktionsstatus sind in Tabelle 102 dargestellt.

Tabelle 102: Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus – Responderanalysen (Adalimumab)

Studie **Gruppe**	**Skala**	**N**[a]	**Patienten mit Response (Änderung ≤ −0,22[b])**		**Patienten mit Response (Änderung ≤ −0,5[b])**	
			n (%)	**Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert**	**n (%)**	**Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert**
DE009 (ARMADA) (24 Wochen)				Endpunkt nicht untersucht		
DE019 (52 Wochen)						
Adalimumab + MTX	HAQ-DI	*207*	*152 (73,4)*	*RD[c]: 22,9 [13,8; 32,1]; < 0,001*	*116 (56,0)*	*RD[c]: 27,0 [17,8 ;36,3]; < 0,001*
Placebo + MTX		*200*	*101 (50,5)*	OR[d]: 2,71 [1,79; 4,10]	*58 (29,0)*	*OR[d]: 3,12 [2,07; 4,71]*
DE031 (STAR) (24 Wochen)				Endpunkt nicht untersucht		
M02-556 (24 Wochen)				Endpunkt nicht untersucht		

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung berücksichtigt wurden.
b: LOCF-Auswertung der ITT-Population.
c: Risikodifferenz, Angaben in %.
d: Eigene Berechnung, asymptotisch
HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index, ITT: Intention-to-Treat, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Response, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz

Die Responderanalysen zum HAQ-DI der Studie DE019 zu den Schwellenwerten $\leq -0{,}22$ und $\leq -0{,}5$ zeigten jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Adalimumab + MTX (siehe Tabelle 102). Das Ergebnis basierte auf einer Studie mit einem hohen endpunktbezogenen Verzerrungspotenzial.

Hieraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Effekt zugunsten von Adalimumab hinsichtlich des körperlichen Funktionsstatus.

Zusammenfassende Aussage zum körperlichen Funktionsstatus

Aufgrund der Ergebnisse zur Änderung des HAQ ergibt sich zusammenfassend ein Beleg für einen Nutzen von Adalimumab.

Auf eine Sensitivitätsanalyse für die Ergebnisse der Responderanalyse, wie in Abschnitt 4.4.3 beschrieben, wurde verzichtet. Diese hätte zu keiner anderen Aussage zum Nutzen führen können, da bereits auf Basis der Ergebnisse zu den Änderungen des HAQ ein Beleg für einen Nutzen von Adalimumab hinsichtlich des körperlichen Funktionsstatus abgeleitet werden konnte.

5.3.2.5 Soziales Funktionsniveau (Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben)

Das soziale Funktionsniveau wurde in den für den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studien zu Adalimumab + MTX nicht untersucht.

5.3.2.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen aus 2 der zu Adalimumab + MTX eingeschlossenen Studien Ergebnisse vor. In beiden Studien wurde sowohl der SF-36 als auch der Health Utility Index (HUI) eingesetzt. Neben den Ergebnissen zu den Summenscores der Teilbereiche (SF36: körperliche und psychische Gesundheit; HUI: HUI2 und HUI3) lagen für den SF-36 aus beiden Studien Ergebnisse zu den Subskalen vor, für den HUI lagen Ergebnisse zu Subskalen aus der Studie DE019. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in allen Studien jeweils als absolute Änderung im Vergleich zu Studienbeginn ausgewertet. Für eine weitere Beschreibung der Instrumente siehe Anhang E.

Wie bereits beschrieben messen der HUI2 und HUI3 jeweils Teilbereiche der gesundsheitsbezogenen Lebensqualität. Die erhobenen Dimensionen beider Teilbereiche weisen allerdings Überschneidungen auf (siehe Anhang E), sodass für den vorliegenden Bericht eine zusammenfassende Aussage für den HUI abgeleitet wurde.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Die Angaben zum Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene der Ergebnisse zur absoluten Änderung des SF-36 sind in Tabelle 103 und zum HUI in Tabelle 104 dargestellt. Sowohl für die Ergebnisse des SF-36 als auch des HUI wurde auf Endpunktebene von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Dies war jeweils auf die Umsetzung des ITT-Prinzips

zurückzuführen. So hatten in der Studie DE009 deutlich mehr Patienten unter Placebo + MTX die Studie vorzeitig wegen mangelnder Wirksamkeit abgebrochen als unter Adalimumab + MTX. In der Studie DE009 betraf dieser Gruppenunterschied Patienten, die eine Therapieanpassung in Anspruch genommen hatten. Für diese Patienten wurden zwar die zuletzt verfügbaren Beobachtungen fortgeschrieben (LOCF), aber damit war eine relevante Verzerrung des Effektschätzers möglich. Für die Ergebnisse des HUI wurde in der Studie DE009 darüber hinaus die geplante Auswertungsart nicht durchgeführt.

Tabelle 103: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 (Adalimumab)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
DE009 (ARMADA)	niedrig	ja	nein[a]	ja	ja	hoch[a]
DE019	niedrig	ja	nein[b]	ja	ja	hoch[b]
DE031 (STAR)	Endpunkt nicht untersucht					
M02-556	Endpunkt nicht untersucht					

a: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 25,4, Placebo: 61,3 %; Gruppenunterschied 35,9 Prozentpunkte).
b: Bezogen auf die Gesamtpopulation: bedeutsamer Gruppenunterschied hinsichtlich Personen mit Therapieanpassung (Prüfintervention: 4,3 %, Kontrolle: 16,5 %; Gruppenunterschied: 12,2 Prozentpunkte).
ITT: Intention-to-Treat, SF: Health Survey Short Form

Tabelle 104: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: gesundheitsbezogene Lebensqualität – HUI (Adalimumab)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
DE009 (ARMADA)	niedrig	ja	nein[a]	unklar[b]	ja	hoch[a]
DE019	niedrig	ja	nein[c]	ja	ja	hoch[c]
DE031 (STAR)	Endpunkt nicht untersucht					
M02-556	Endpunkt nicht untersucht					

(Fortsetzung)

Tabelle 104: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: gesundheitsbezogene Lebensqualität – HUI (Adalimumab) (Fortsetzung)

a: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 25,4, Placebo: 61,3 %; Gruppenunterschied 35,9 Prozentpunkte). b: Geplante ANCOVA wurde nicht durchgeführt c: Bezogen auf die Gesamtpopulation: bedeutsamer Gruppenunterschied hinsichtlich Personen mit Therapieanpassung (Prüfintervention: 4,3 %, Kontrolle: 16,5 %; Gruppenunterschied: 12,2 Prozentpunkte). ANCOVA: Kovarianzanalyse, HUI: Health Utility Index, ITT: Intention-to-Treat

Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

SF-36

In Tabelle 105 sind die Ergebnisse zu den absoluten Änderungen auf dem SF-36 dargestellt.

Tabelle 105: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SF-36 (Adalimumab)

Studie **Subskala** **Intervention**	**N**[a]	**Wert bei Studien-anfang MW (SD)**	**Wert bei Studienende MW [95 %-KI]**[b]	**Absolute Änderung im Vergleich zum Studienanfang [95 %-KI]**[b, c, d]	**Gruppen-unterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[b, d, e]**; p-Wert**
DE009 (ARMADA) (24 Wochen)					
Summenscore „körperliche Gesundheit“					
Adalimumab + MTX	*63*	*28,6 (9,4)*	*37,5 [35,2; 39,8]*	*8,8 [6,5; 11,1]*	*6,4 [3,0; 9,8]; < 0,001*
Placebo + MTX	*58*	*28,9 (8,4)*	*31,1 [28,6; 33,5]*	*2,4 [−0,1; 4,8]*	
Summenscore „psychische Gesundheit“					
Adalimumab + MTX	*63*	*47,2 (10,5)*	*52,0 [49,7; 54,3]*	*5,4 [3,1; 7,7]*	*2,8 [−0,5; 6,2]; 0,100*
Placebo + MTX	*58*	*44,1 (10,8)*	*49,1 [46,7; 51,6]*	*2,6 [0,1; 5,0]*	
Subskala „körperliche Funktionsfähigkeit“					
Adalimumab + MTX	*63*	*35,2 (22,2)*	*53,0 [47,6; 58,4]*	*17,0 [11,6; 22,4]*	*16,2 [8,4; 24,0]; < 0,001*
Placebo + MTX	*60*	*36,8 (24,8)*	*36,8 [31,2; 42,4]*	*0,8 [−4,8; 6,4]*	
Subskala „körperliche Rollenfunktion“					
Adalimumab + MTX	*63*	*17,9 (30,3)*	*49,7[39,7; 59,7]*	*29,9 [19,9; 39,9]*	*21,2 [6,8; 35,7]; 0,004*
Placebo + MTX	*59*	*16,5 (28,1)*	*28,5 [18,1; 39,0]*	*8,7 [−1,8; 19,1]*	
Subskala „körperliche Schmerzen“					
Adalimumab + MTX	*63*	*37,3 (15,1)*	*60,1 [54,8; 65,5]*	*24,5 [19,1; 29,9]*	*15,8 [8,1; 23,5]; < 0,001*
Placebo + MTX	*60*	*35,4 (15,2)*	*44,3 [38,8; 49,9]*	*8,7 [3,1; 14,2]*	
Subskala „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“					
Adalimumab + MTX	*63*	*49,2 (23,7)*	*59,7 [55,7; 63,6]*	*11,3 [7,4; 15,3]*	*7,1 [1,4; 12,9]; 0,015*
Placebo + MTX	*59*	*44,3 (17,4)*	*52,5 [48,8; 56,7]*	*4,2 [0,0; 8,3]*	
Subskala „Vitalität“					
Adalimumab + MTX	*63*	*35,8 (20,9)*	*52,8 [47,4; 58,1]*	*19,5 [14,1; 24,8]*	*14,7 [7,0; 22,4]; < 0,001*
Placebo + MTX	*60*	*31,4 (18,3)*	*38,1 [32,5; 43,6]*	*4,8 [−0,8; 10,3]*	

(Fortsetzung)

Tabelle 105: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SF-36 (Adalimumab) (Fortsetzung)

Studie **Subskala** **Intervention**	**N**[a]	**Wert bei Studien-anfang MW (SD)**	**Wert bei Studienende MW [95 %-KI]**[b]	**Absolute Änderung im Vergleich zum Studienanfang [95 %-KI]**[b, c, d]	**Gruppen-unterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[b, d, e]**; p-Wert**
Subskala „soziale Funktionsfähigkeit“					
Adalimumab + MTX	*63*	*56,0 (25,1)*	*73,1 [67,7; 78,6]*	*15,3 [9,9; 20,7]*	*8,9 [1,1; 16,7]; 0,026*
Placebo + MTX	*60*	*58,8 (20,5)*	*64,2 [58,6; 69,8]*	*6,4 [0,8; 12,0]*	
Subskala „emotionale Rollenfunktion“					
Adalimumab + MTX	*63*	*52,4 (45,1)*	*74,2 [64,9; 83,5]*	*21,2 [11,9; 30,5]*	*14,4 [1,0; 27,9]; 0,036*
Placebo + MTX	*60*	*43,3 (42,7)*	*59,8 [50,0; 69,5]*	*6,8 [−3,0; 16,5]*	
Subskala „psychisches Wohlbefinden“					
Adalimumab + MTX	*63*	*67,9 (17,0)*	*74,6 [70,9; 78,3]*	*8,8 [5,1; 12,5]*	*5,7 [0,4; 11,1]; 0,036*
Placebo + MTX	*60*	*61,9 (17,5)*	*68,9 [65,0; 72,7]*	*3,1 [−0,8; 6,9]*	
DE019 (52 Wochen)					
Summenscore „körperliche Gesundheit“					
Adalimumab + MTX	*201*	*29,1 (8,1)*	*37,6 [36,3; 38,9]*	*8,6 [7,3; 9,9]*	*5,7 [3,8; 7,5]; < 0,001*
Placebo + MTX	*192*	*28,5 (8,2)*	*31,9 [30,6; 33,2]*	*2,9 [1,6; 4,2]*	
Summenscore „psychische Gesundheit“					
Adalimumab + MTX	*201*	*49,1 (11,0)*	*51,8 [50,5; 53,2]*	*2,7 [1,4; 4,1]*	*1,4 [−0,5; 3,4]; 0,154*
Placebo + MTX	*192*	*48,6 (11,8)*	*50,4 [49,0; 51,8]*	*1,3 [−0,1; 2,7]*	
Subskala „körperliche Funktionsfähigkeit“					
Adalimumab + MTX	*202*	38,6 (22,6)	*53,7 [50,7; 56,7]*	*16,2 [13,2; 19,2]*	*10,2 [5,8; 14,5]; < 0,001*
Placebo + MTX	*193*	34,9 (21,7)	*43,5 [40,4; 46,6]*	*6,1 [3,0; 9,1]*	
Subskala „körperliche Rollenfunktion“					
Adalimumab + MTX	*201*	24,0 (35,1)	*46,3 [41,0; 51,6]*	*22,3 [17,0; 27,6]*	*12,1 [4,5; 19,7]; 0,002*
Placebo + MTX	*193*	24,4 (33,8)	*34,2 [28,8; 39,6]*	*10,2 [4,8; 15,6]*	
Subskala „körperliche Schmerzen“					
Adalimumab + MTX	*201*	37,0 (16,2)	*60,9 [58,1; 63,7]*	*23,0 [20,2; 25,9]*	*16,9 [12,9; 20,9]; < 0,001*
Placebo + MTX	*194*	37,3 (17,4)	*44,0 [41,2; 46,9]*	*6,2 [3,3; 9,0]*	
Subskala „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“					
Adalimumab + MTX	*202*	50,5 (20,0)	*59,5 [57,0; 61,9]*	*9,8 [7,3; 12,2]*	*6,4 [2,8; 9,9]; < 0,001*
Placebo + MTX	*192*	48,6 (20,8)	*53,1 [50,6; 55,6]*	*3,4 [0,9; 5,9]*	
Subskala „Vitalität“					
Adalimumab + MTX	*202*	36,2 (20,2)	*52,5 [49,7; 55,3]*	*17,0 [14,2; 19,8]*	*10,3 [6,3; 14,3]; < 0,001*
Placebo + MTX	*193*	32,6 (19,9)	*42,1 [39,3; 45,0]*	*6,6 [3,8; 9,5]*	
Subskala „soziale Funktionsfähigkeit“					
Adalimumab + MTX	*202*	62,9 (26,5)	*74,4 [71,3; 77,5]*	*11,1 [8,0; 14,3]*	*6,6 [2,1; 11,0]; 0,004*
Placebo + MTX	*194*	61,2 (27,1)	*67,8 [64,7; 71,0]*	*4,6 [1,4; 7,8]*	

(Fortsetzung)

Tabelle 105: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SF-36 (Adalimumab) (Fortsetzung)

Studie **Subskala** **Intervention**	**N**[a]	**Wert bei Studien-anfang MW (SD)**	**Wert bei Studienende MW [95 %-KI]**[b]	**Absolute Änderung im Vergleich zum Studienanfang [95 %-KI]**[b, c, d]	**Gruppen-unterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[b, d, e]**; p-Wert**
Subskala „emotionale Rollenfunktion“					
Adalimumab + MTX	*201*	60,0 (42,7)	*70,3 [65,1; 75,4]*	*10,4*[f] *[5,2; 15,5]*	*3,6 [−3,8; 11,0]; 0,337*
Placebo + MTX	*193*	59,9 (44,2)	*66,7 [61,4; 71,9]*	*6,8 [1,5; 12,0]*	
Subskala „psychisches Wohlbefinden“					
Adalimumab + MTX	*202*	70,1 (18,1)	*75,8 [73,6; 77,9]*	*5,8 [3,7; 8,0]*	*4,9 [1,8; 8,0]; 0,002*
Placebo + MTX	*193*	69,1 (19,8)	*70,8 [68,6; 73,1]*	*0,9 [−1,3; 3,1]*	
DE031 (STAR) (24 Wochen)			Endpunkt nicht untersucht		
M02-556 (24 Wochen)			Endpunkt nicht untersucht		

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: Wenn nicht anders angegeben, LOCF-Auswertung der ITT-Population
c: Positive Änderung im Studienverlauf: Verbesserung der Lebensqualität
d: Ergebnis aus ANCOVA, Änderungen adjustiert für Baseline-Werte.
e: Positive Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Adalimumab + MTX.
f: Nach Angaben in der Publikation betrug die mittlere Änderung in der Adalimumab + MTX-Gruppe < 10.
ANCOVA: Kovarianzanalyse, ITT: Intention-to-Treat, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, SF: Health Survey Short Form

Abbildung 50 und Abbildung 51 zeigen die Meta-Analysen der Ergebnisse zu den absoluten Änderungen der Summenscores der körperlichen Gesundheit bzw. der psychischen Gesundheit des SF-36 mit jeweils statistisch signifikantem Ergebnis zugunsten von Adalimumab + MTX. Da keine skalenspezifisch validierten bzw. etablierten Relevanzkriterien für den Gruppenunterschied oder keine Responderanalysen zu einer validierten bzw. etablierten MID vorlagen, wurde auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges’ g) für die Relevanzbewertung zurückgegriffen (siehe Abbildung 52 [körperliche Gesundheit] und Abbildung 53 [psychische Gesundheit]). Für den Summenscore der körperlichen Gesundheit lag das 95 %-KI der SMD des Gesamtschätzers vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2, aber nicht für den Summenscore der psychischen Gesundheit. Daher konnte nur für den Teilbereich der körperlichen Gesunheit ein irrelevanter Effekt ausgeschlossen werden. Für beide Studien lag endpunktbezogen ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Hieraus würde sich für den Teilbereich körperliche Gesundheit ein Hinweis auf einen Nutzen und für den Teilbereich psychische Gesundheit kein Beleg für einen Nutzen von Adalimumab ergeben.

Das hohe Verzerrungspotenzial beider Studien beruhte ausschließlich auf differenziellen Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit bzw. auf bedeutsamen Unterschieden von Patienten, die eine Therapieanapassung erhalten hatten. Somit waren für diese Studien für den Summenscore der körperlichen Gesundheit Sensitivitätsanalysen angezeigt, wie in Abschnitt 4.4.3 beschrieben. Abbildung 55 zeigt das Ergebnis dieser Sensitivitätsanalysen. Bei Betrachtung der SMD in Form von Hedges' g für die Relevanzbewertung zeigte sich auch hier, dass das 95 %-KI der SMD des Gesamtschätzers vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 lag. Der Effekt wurde daher insgesamt als robust eingestuft.

Hieraus ergeben sich folgende Aussagen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mit dem SF-36:

- Teilbereich körperliche Gesundheit: Beleg für einen Nutzen von Adalimumab.
- Teilbereich psychische Gesundheit: kein Beleg für einen Nutzen von Adalimumab.

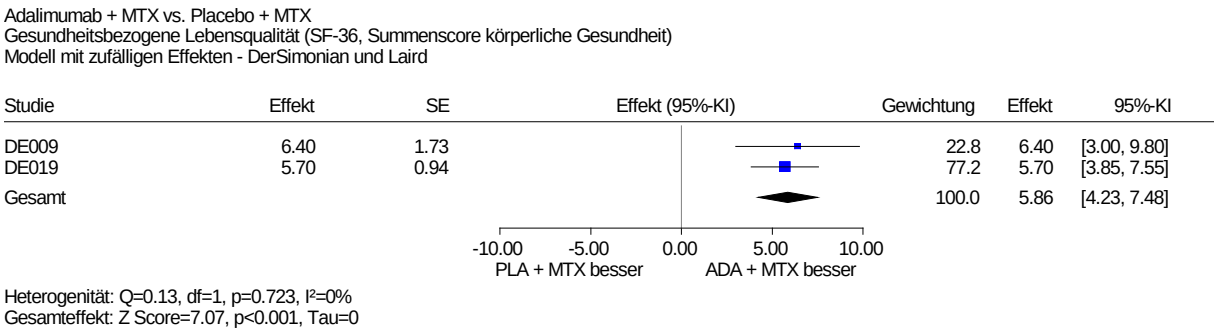


Abbildung 50: Meta-Analyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 – Summenscore körperliche Gesundheit (Adalimumab)

ADA: Adalimumab, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, PLA: Placebo, SE: Standardfehler, SF: Health Survey Short Form, vs: versus

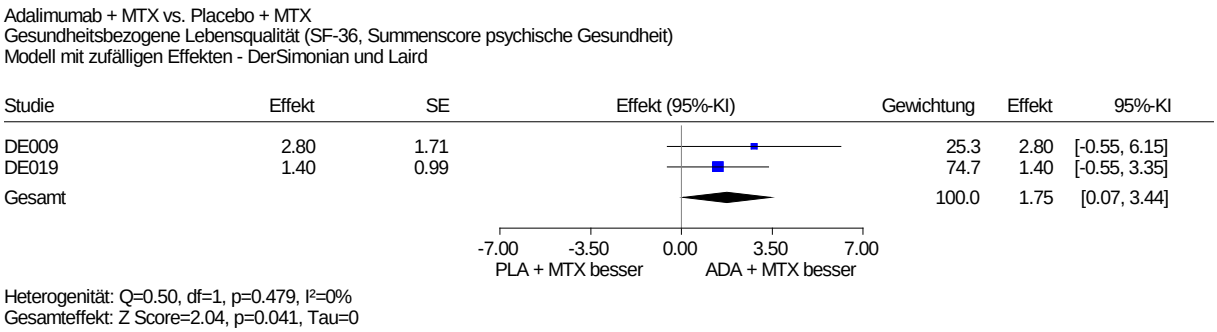
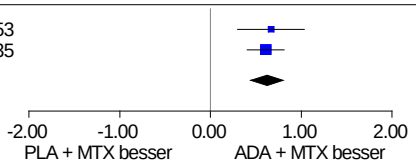


Abbildung 51: Meta-Analyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 – Summenscore psychische Gesundheit (Adalimumab)

ADA: Adalimumab, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, PLA: Placebo, SE: Standardfehler, SF: Health Survey Short Form, vs: versus

Adalimumab + MTX vs. Placebo + MTX
Lebensqualität (SF-36, Summenscore körperliche Gesundheit)
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	ADA + MTX n	PLA + MTX n	Mittelwert-differenz	gepoolte SD	Hedges' g (95%-KI)	Gewichtung	Hedges' g	95%-KI
DE009	63	58	6.40	9.53		23.3	0.67	[0.30, 1.03]
DE019	201	192	5.70	9.35		76.7	0.61	[0.41, 0.81]
Gesamt						100.0	0.62	[0.44, 0.80]



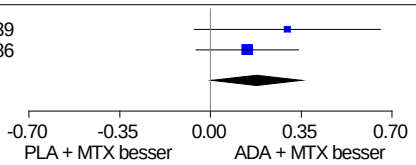
Heterogenität: Q=0.08, df=1, p=0.783, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=6.88, p<0.001, Tau=0

Abbildung 52: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 – Summenscore körperliche Gesundheit (Adalimumab)

ADA: Adalimumab, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten in der Auswertung, PLA: Placebo, SD: Standardabweichung, SF: Health Survey Short Form, vs: versus

Adalimumab + MTX vs. Placebo + MTX
Lebensqualität (SF-36, Summenscore psychische Gesundheit)
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	ADA + MTX n	PLA + MTX n	Mittelwert-differenz	gepoolte SD	Hedges' g (95%-KI)	Gewichtung	Hedges' g	95%-KI
DE009	63	58	2.80	9.39		23.4	0.30	[-0.06, 0.65]
DE019	201	192	1.40	9.86		76.6	0.14	[-0.06, 0.34]
Gesamt						100.0	0.18	[0.00, 0.35]



Heterogenität: Q=0.55, df=1, p=0.460, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=2.01, p=0.044, Tau=0

Abbildung 53: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 – Summenscore psychische Gesundheit (Adalimumab)

ADA: Adalimumab, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten in der Auswertung, PLA: Placebo, SD: Standardabweichung, SF: Health Survey Short Form, vs: versus

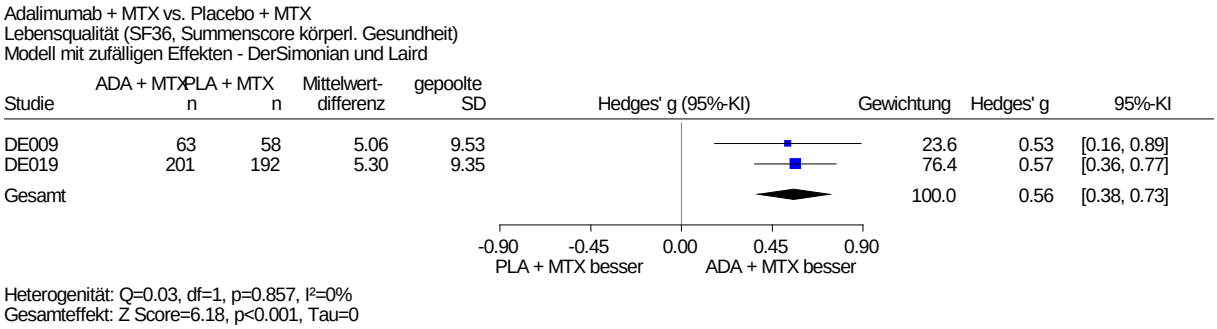


Abbildung 54: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 – Summenscore körperliche Gesundheit (Adalimumab) – Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses differenzieller Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit bzw. bedeutsamer Unterschiede in Anteilen von Patienten mit Therapieanpassung in den Studien DE009 und DE019

ADA: Adalimumab, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten in der Auswertung, PLA: Placebo, SD: Standardabweichung, SF: Health Survey Short Form, vs: versus

HUI

In Tabelle 106 sind die Ergebnisse zu den absoluten Änderungen des HUI dargestellt.

Tabelle 106: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – HUI (Adalimumab)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studien-ende MW (SD)**[b]	**Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b, c] **MW (SD)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[d]**; p-Wert**
DE009 (ARMADA) (24 Wochen)					
HUI2 Utility Score					
Adalimumab + MTX	*60*	*0,6 (0,2)*	*0,8 (0,2)*	*0,1 (0,2)*	0,1[0,03; 0,17][e]; k. A.
Placebo + MTX	*55*	*0,6 (0,2)*	*0,7 (0,2)*	*0,0 (0,2)*	
HUI3 Utility Score					
Adalimumab + MTX	*60*	*0,4 (0,2)*	*0,6 (0,3)*	*0,2 (0,3)*	0,2 [0,09; 0,31][e]; k. A.
Placebo + MTX	*55*	*0,4 (0,2)*	*0,4 (0,3)*	*0,0 (0,3)*	
HUI2 Sinneswahrnehmung					
Adalimumab + MTX	*59*	*0,8 (0,2)*	*0,9 (0,1)*	*0,0 (0,2)*	0 [−0,06; 0,06][e]; k. A.
Placebo + MTX	*57*	*0,8 (0,2)*	*0,9 (0,1)*	*0,0 (0,1)*	
HUI2 Mobilität					
Adalimumab + MTX	*62*	*0,9 (0,2)*	*0,9 (0,1)*	*0,0 (0,1)*	0 [−0,04; 0,04][e]; k. A.
Placebo + MTX	*58*	*0,9 (0,1)*	*0,9 (0,1)*	*0,0 (0,1)*	
HUI2 Kognition					
Adalimumab + MTX	*61*	*0,9 (0,1)*	*0,9 (0,1)*	*0,0 (0,1)*	0 [−0,04; 0,04][e]; k. A.
Placebo + MTX	*57*	*0,9 (0,1)*	*0,9 (0,1)*	*0,0 (0,1)*	

(Fortsetzung)

Tabelle 106: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – HUI (Adalimumab) (Fortsetzung)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studien-ende MW (SD)**[b]	**Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b, c] **MW (SD)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[d]**; p-Wert**
HUI2 Selbstversorgung					
Adalimumab + MTX	*62*	*0,9 (0,2)*	*1,0 (0,1)*	*0,1 (0,2)*	0,1 [0,03; 0,17][e]; k. A.
Placebo + MTX	*56*	*0,9 (0,2)*	*0,9 (0,2)*	*0,0 (0,2)*	
HUI2 Emotion					
Adalimumab + MTX	*62*	*0,9 (0,1)*	*0,9 (0,1)*	*0,0 (0,1)*	0 [−0,04; 0,04][e]; k. A.
Placebo + MTX	*57*	*0,9 (0,1)*	*0,9 (0,1)*	*0,0 (0,1)*	
HUI2 Schmerz					
Adalimumab + MTX	*61*	*0,7 (0,3)*	*0,8 (0,2)*	*0,2 (0,2)*	0,2 [0,13; 0,27][e]; k. A.
Placebo + MTX	*57*	*0,7 (0,2)*	*0,7 (0,2)*	*0,0 (0,2)*	
HUI2 Fortpflanzungsfähigkeit					
Adalimumab + MTX	*62*	*1,0 (0,0)*	*1,0 (0,0)*	*0,0 (0,0)*	0,0 [0,00; 0,00][e]; k. A.
Placebo + MTX	*58*	*1,0 (0,0)*	*1,0 (0,0)*	*0,0 (0,0)*	
HUI3 Sehkraft					
Adalimumab + MTX	*61*	*0,9 (0,1)*	*0,9 (0,1)*	*0,0 (0,1)*	0 [−0,04; 0,04][e]; k. A.
Placebo + MTX	*58*	*0,9 (0,1)*	*0,9 (0,1)*	*0,0 (0,1)*	
HUI3 Hörvermögen					
Adalimumab + MTX	*61*	*0,9 (0,2)*	*1,0 (0,2)*	*0,0 (0,1)*	0 [−0,06; 0,06][e]; k. A.
Placebo + MTX	*57*	*1,0 (0,2)*	*0,9 (0,2)*	*0,0 (0,2)*	
HUI3 Sprache					
Adalimumab + MTX	*62*	*1,0 (0,0)*	*1,0 (0,1)*	*0,0 (0,1)*	0 [−0,04; 0,04][e]; k. A.
Placebo + MTX	*57*	*1,0 (0,1)*	*1,0 (0,1)*	*0,0 (0,1)*	
HUI3 Emotion					
Adalimumab + MTX	*62*	*0,9 (0,1)*	*0,9 (0,1)*	*0,0 (0,1)*	0 [−0,06; 0,06][e]; k. A.
Placebo + MTX	*56*	*0,9 (0,2)*	*0,9 (0,2)*	*0,0 (0,2)*	
HUI3 Schmerz					
Adalimumab + MTX	*62*	*0,6 (0,2)*	*0,8 (0,2)*	*0,2 (0,3)*	0,2 [0,09; 0,31][e]; k. A.
Placebo + MTX	*58*	*0,6 (0,2)*	*0,6 (0,3)*	*0,0 (0,3)*	
HUI3 Gang					
Adalimumab + MTX	*62*	*0,8 (0,2)*	*0,9 (0,2)*	*0,1 (0,2)*	0,1 [0,04; 0,16][e]; k. A.
Placebo + MTX	*58*	*0,8 (0,2)*	*0,9 (0,2)*	*0,0 (0,1)*	

(Fortsetzung)

Tabelle 106: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – HUI (Adalimumab) (Fortsetzung)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studien-ende MW (SD)**[b]	**Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b, c] **MW (SD)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[d]**; p-Wert**
HUI3 Fingerfertigkeit					
Adalimumab + MTX	*62*	*0,7 (0,2)*	*0,9 (0,2)*	*0,2 (0,2)*	0,2 [0,11; 0,29][e]; k. A.
Placebo + MTX	*58*	*0,7 (0,2)*	*0,7 (0,2)*	*0,0 (0,3)*	
HUI3 Kognition					
Adalimumab + MTX	*62*	*0,9 (0,2)*	*0,9 (0,2)*	*0,0 (0,2)*	0 [−0,06; 0,06][e]; k. A.
Placebo + MTX	*56*	*0,9 (0,2)*	*0,9 (0,2)*	*0,0 (0,1)*	
DE019 (52 Wochen)					
HUI2 Utility Score					
Adalimumab + MTX	*207*	*0,7 (0,2)*	*0,8*[f] (0)[g]	*0,1*[f] (0)[g]	*0,1 [0,0; 0,1]*[f]*; < 0,001*
Placebo + MTX	*200*	*0,6 (0,2)*	*0,7*[f] (0)[g]	*0,0*[f] (0,03)[g]	
HUI3 Utility Score					
Adalimumab + MTX	*207*	*0,4 (0,3)*	*0,6* (0,03)[g]	*0,2*[f] (0)[g]	*0,1 [0,1; 0,2]*[f]*; < 0,001*
Placebo + MTX	*200*	*0,4 (0,3)*	*0,5*[f] (0)[g]	*0,1*[f] (0,03)[g]	
DE031 (STAR) (24 Wochen)	Endpunkt nicht untersucht				
M02-556 (24 Wochen)	Endpunkt nicht untersucht				

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: Wenn nicht anders angegeben, LOCF-Auswertung der ITT-Population.
c: Positive Änderung bedeutet Verbesserung.
d: Positive Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Adalimumab + MTX.
e: Differenz und Konfidenzintervall: eigene Berechnung
f: Ergebnis aus ANCOVA, Änderungen adjustiert nach Baseline-Werten
g: eigene Berechnung

ANCOVA: Kovarianzanalyse, HUI: Health Utility Index, ITT: Intention-to-Treat, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

HUI2

Abbildung 55 zeigt die Meta-Analyse des Ergebnisses zu den absoluten Änderungen des Summenscores des HUI2. Es zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Adalimumab + MTX. Da kein skalenspezifisches validiertes bzw. etabliertes Relevanzkriterium für den Gruppenunterschied oder keine Responderanalyse zu einer validierten bzw. etablierten MID vorlag, wurde auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) für die Relevanzbewertung zurückgegriffen (siehe Abbildung

56). Das 95 %-KI der SMD des Gesamtschätzers lag vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Die Sensitivitätsanalyse inklusive des aus der Studie DE009 ausgeschlossenen Zentrums (siehe Anhang G, Abbildung 164) zeigte eine bedeutsame Heterogenität. Allerdings war auch der Effekt dieser Studie inklusive des betroffenen Zentrums größer, sodass trotz vorhandener Heterogenität das Ergebnis als robust eingestuft wurde. Für beide Studien lag endpunktbezogen ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Hieraus würde sich ein Hinweis auf einen Effekt von Adalimumab ergeben.

Das hohe Verzerrungspotenzial beider Studien beruhte ausschließlich auf differenziellen Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit bzw. auf bedeutsamen Unterschieden von Patienten, die eine Therapieanpassung erhalten hatten. Für die Ergebnisse beider Studien zum HUI 2 kann von einer konservativen Verzerrung für Adalimumab + MTX ausgegangen werden, da die Patienten der Placebo + MTX-Gruppe sich im Mittel diesbezüglich nicht veränderten (siehe Studienendwerte). Der Effekt war daher jeweils nicht allein durch das hohe Verzerrungspotenzial zu erklären und wurde als robust eingestuft.

Hieraus ergibt sich ein Beleg für einen Effekt für den Teilbereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mit dem HUI2.

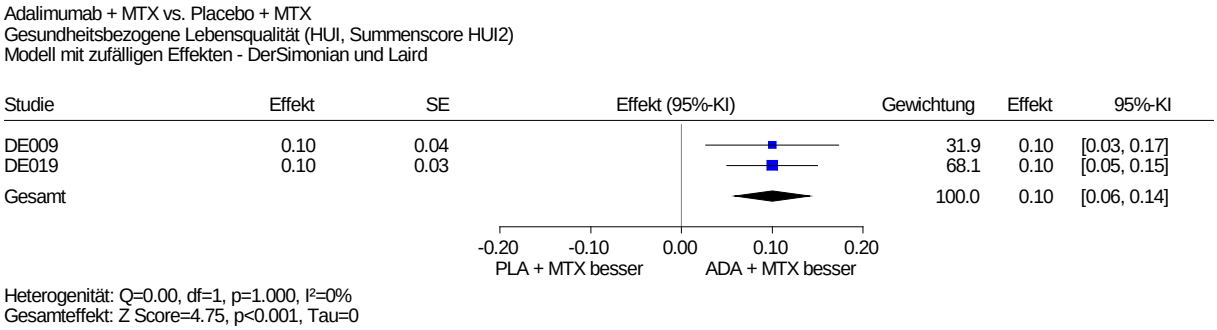


Abbildung 55: Meta-Analyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – HUI2 (Adalimumab)

ADA: Adalimumab, HUI: Health Utility Index, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, PLA: Placebo, SE: Standardfehler, vs: versus

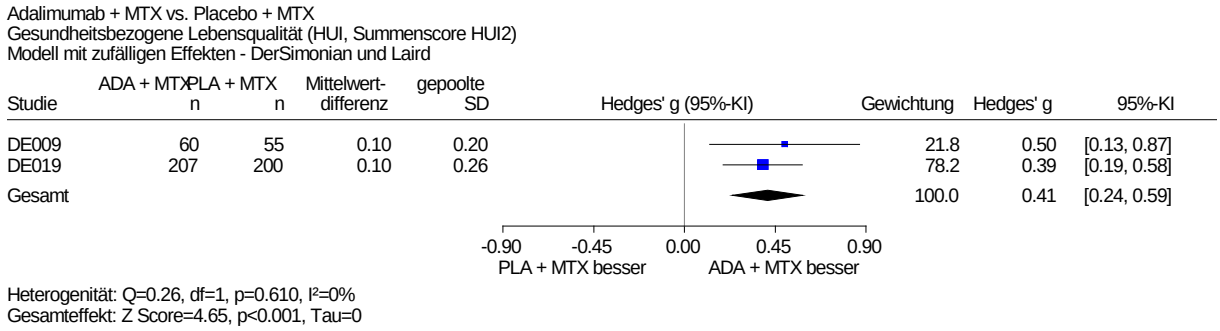


Abbildung 56: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – HUI2 (Adalimumab)

ADA: Adalimumab, HUI: Health Utility Index, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten in der Auswertung, PLA: Placebo, SD: Standardabweichung, vs: versus

HUI3

Abbildung 57 zeigt die Meta-Analyse des Ergebnisses zu den absoluten Änderungen des Summenscores HUI3. Es zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität ($p < 0,2$), sodass kein Gesamtschätzer dargestellt wurde. Mögliche Gründe für die Heterogenität konnten nicht identifiziert werden. Die Ergebnisse beider Studien waren gleichgerichtet und statistisch signifikant zugunsten von Adalimumab + MTX. Da kein skalenspezifisch validiertes bzw. etabliertes Relevanzkriterium für den Gruppenunterschied oder keine Responderanalysen zu einer validierten bzw. etablierten MID vorlag, wurde auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) für die Relevanzbewertung zurückgegriffen (siehe Abbildung 58). Durch die Standardisierung der Effektschätzers lag keine heterogene Situation mehr vor, so dass hier ein Gesamtschätzer berechnet wurde. Das 95 %-KI der SMD des Gesamtschätzers lag vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Es zwar von einem insgesamt nicht irrelevanten Effekt auszugehen, der jedoch nicht durch einen (nicht standardisierten) Gesamtschätzer quantifizierbar ist. Die Sensitivitätsanalyse inklusive des aus der Studie DE009 ausgeschlossenen Zentrums (siehe Anhang G, Abbildung 165) zeigte eine bedeutsame Heterogenität. Allerdings war auch der Effekt dieser Studie inklusive des betroffenen Zentrums größer, sodass trotz vorhandener Heterogenität das Ergebnis als robust eingestuft wurde. Für beide Studien lag endpunktbezogen ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Hieraus würde sich ein Hinweis auf einen Effekt von Adalimumab ergeben. Auf weiterführende Analysen wurde verzichtet, da sie nicht zu einer Änderung der Aussage hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem HUI geführt hätten, da bereits auf Basis des HUI2 ein Beleg für einen Effekt von Adalimumab abgeleitet wurde.

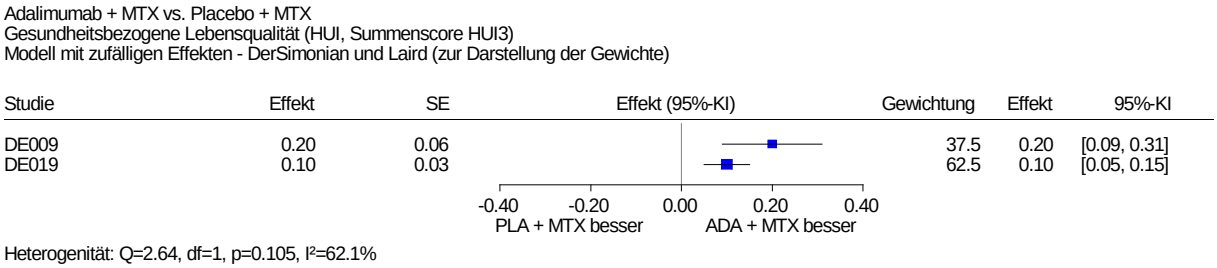


Abbildung 57: Meta-Analyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – HUI3 (Adalimumab)

ADA: Adalimumab, HUI: Health Utility Index, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, PLA: Placebo, SE: Standardfehler, vs: versus

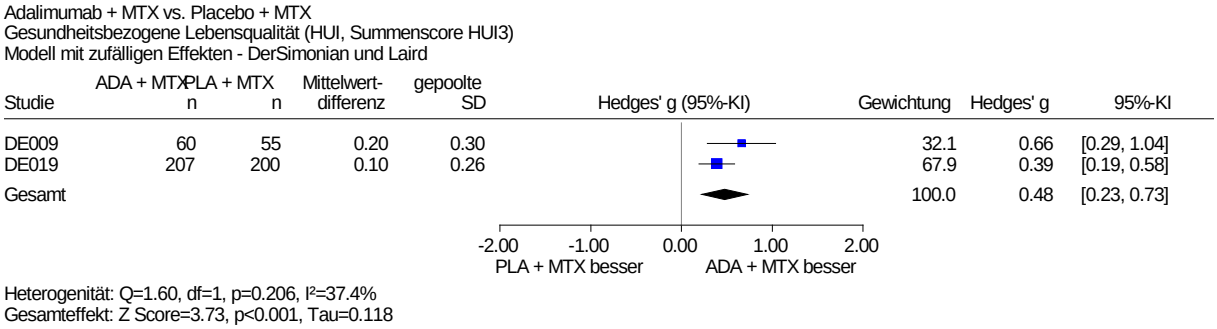


Abbildung 58: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – HUI3 (Adalimumab)

ADA: Adalimumab, HUI: Health Utility Index, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten in der Auswertung, PLA: Placebo, SD: Standardabweichung, vs: versus

Zusammenfassende Aussage zum Teilbereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mit HUI2 und HUI3

Insgesamt ergibt sich ein Beleg für einen Nutzen von Adalimumab hinsichtlich des Teilbereichs der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mit dem HUI.

5.3.2.7 Gesamtmortalität

Für alle Studien wurden Ergebnisse zur Gesamtmortalität für die relevante Studienpopulation beschrieben. Keine Studie war darauf ausgelegt, die Gesamtmortalität zu untersuchen, daher wurden für die vorliegende Nutzenbewertung die berichteten Todesfälle herangezogen.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Tabelle 107 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Todesfällen auf Endpunktebene. Für 3 von 4 Studien wurde auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Gesamtmortalität abgeleitet. Dies war jeweils darauf zurückzuführen, dass in der Placebo + MTX-Gruppe bedeutsam mehr Patienten die

Studie frühzeitig abgebrochen bzw. eine Therapieanpassung erhalten hatten. Da diese Patienten für die Erfassung von Ereignissen nicht mehr zur Verfügung standen, kann dies zu relevanten Verzerrungen führen.

Tabelle 107: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Gesamtmortalität (Adalimumab)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
DE009 (ARMADA)	niedrig	ja	nein[a]	ja	ja	hoch[a]
DE019	niedrig	ja	nein[b]	ja	ja	hoch[b]
DE031 (STAR)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
M02-556	niedrig	unklar[c]	nein[d]	ja	ja	hoch[d]

a: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 25,4%, Placebo: 61,3 %; Gruppenunterschied: 35,9 Prozentpunkte).
b: Bezogen auf die Gesamtpopulation: bedeutsamer Gruppenunterschied hinsichtlich Personen mit Therapieanpassung (Prüfintervention: 4,3 %, Kontrolle: 16,5 %; Gruppenunterschied: 12,2 Prozentpunkte).
c: Es fehlt die explizite Information, dass die Endpunkterheber verblindet waren, dies legen jedoch die allgemeinen Aussagen zur Verblindung nahe.
d: Bezogen auf die Gesamtpopulation: bedeutsamer Gruppenunterschied hinsichtlich Patienten mit Therapieanpassung (Prüfintervention: n = 8 [12,3 %], Placebo: n = 19 [30,2 %]; Gruppenunterschied: 17,9 Prozentpunkte).
ITT: Intention-to-Treat, n: Anzahl Patienten

Ergebnisse zur Gesamtmortalität

In Tabelle 108 sind die Ergebnisse zu den Todesfällen dargestellt.

Tabelle 108: Ergebnisse zur Gesamtmortalität (Adalimumab)

Studie **Intervention**	**N**[a]	**Todesfälle** **n (%)**
DE009 (ARMADA) (24 Wochen)		
Adalimumab + MTX	*67*	*0 (0)*
Placebo + MTX	*62*	*0 (0)*
DE019 (52 Wochen)		
Adalimumab + MTX	207	2 (1,0)[b, c]
Placebo + MTX	200	0 (0)
DE031 (STAR) (24 Wochen)		
Adalimumab + MTX	*178*	1 *(0,6)*[b]
Placebo + MTX	*199*	*0 (0)*
M02-556 (24 Wochen)		
Adalimumab + MTX	65	1 *(1,5)*[b]
Placebo + MTX	63	*0 (0)*

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl ausgewerteter Patienten, relevante Abweichungen von der randomisierten Population werden in separaten Fußnoten vermerkt.
b: einschließlich der Todesfälle der Patienten mit Therapiewechsel
c: Prozentwert selbst errechnet
n: Anzahl Todesfälle

Abbildung 59 zeigt die Meta-Analyse der Ergebnisse zu den Todesfällen. Als Effektmaß wurde die Risikodifferenz gewählt, um in der Meta-Analyse auch solche Studien adäquat berücksichtigen zu können, in denen in mindestens einem Behandlungsarm keine Todefälle auftraten. Es zeigte sich ein nicht statistisch signifikantes Ergebnis.

Hieraus ergibt sich kein Beleg für einen Schaden von Adalimumab hinsichtlich Gesamtmortalität.

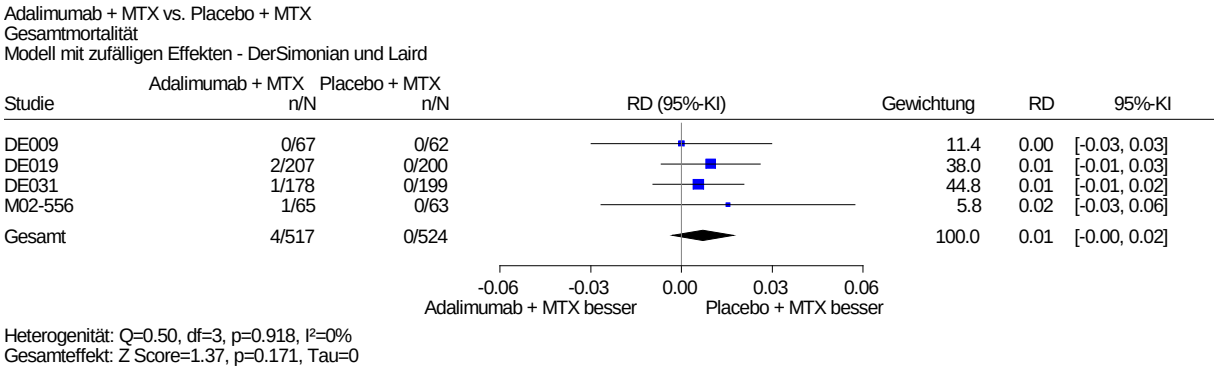


Abbildung 59: Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtmortalität (Adalimumab)

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Todesfälle, N: Anzahl Patienten in der Auswertung, RD: Risikodifferenz, vs: versus

5.3.2.8 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Der Endpunkt unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurde anhand von SUE, Studienabbrüchen wegen UE sowie der Gesamtrate der UE operationalisiert.

Für alle Studien lagen hierzu jeweils Ergebnisse vor.

Darüber hinaus wurden als spezielles UE schwerwiegende Infektionen sowie die Gesamtrate aller Infektionen für die vorliegende Bewertung herangezogen. Auch hierzu lagen aus allen eingeschlossenen Studien Ergebnisse vor.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Tabelle 109 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen auf Endpunktebene. Für alle Studien wurde auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse abgeleitet. Bis auf die Studie DE031 war dies darauf zurückzuführen, dass in der Placebo + MTX-Gruppe bedeutsam mehr Patienten die Studie frühzeitig abgebrochen hatten. Da diese Patienten für die Erfassung von Ereignissen (ohne Therapieanpassung) nicht mehr zur Verfügung standen, kann dies zu relevanten Verzerrungen führen.

Tabelle 109: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Adalimumab)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
DE009 (ARMADA)	niedrig	ja	nein[a]	ja	ja	hoch[a]
DE019	niedrig	ja	nein[b]	ja	ja	hoch[b]
DE031 (STAR)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
M02-556	niedrig	unklar[c]	nein[d]	ja	ja	hoch[d]

a: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 25,4%, Placebo: 61,3 %; Gruppenunterschied 35,9 Prozentpunkte).
b: Bezogen auf die Gesamtpopulation: bedeutsamer Gruppenunterschied hinsichtlich Personen mit Therapieanpassung (Prüfintervention: 4,3 %, Kontrolle: 16,5 %; Gruppenunterschied: 12,2 Prozentpunkte).
c: Es fehlt die explizite Information, dass die Endpunkterheber verblindet waren, dies legen jedoch die allgemeinen Aussagen zur Verblindung nahe.
d: Bezogen auf die Gesamtpopulation: bedeutsamer Gruppenunterschied hinsichtlich Patienten mit Therapieanpassung (Prüfintervention: 12,3 %, Placebo: 30,2 %; Gruppenunterschied: 17,9 Prozentpunkte).
ITT: Intention-to-Treat

Ergebnisse zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen

SUE, Abbruch wegen UE, Gesamtrate UE

In Tabelle 110 finden sich die Ergebnisse zu den SUE, zu den Studienabbrüchen wegen UE sowie zur Gesamtrate der UE.

Tabelle 110: Ergebnisse zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Adalimumab)

Studie **Intervention**	**N**[a]	**Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis** **n (%)**	**Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse** **n (%)**	**Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis** **n (%)**
DE009 (ARMADA) (24 Wochen)				
Adalimumab + MTX	67	*3 (4,5)*	0 *(0,0)*	*59 (88,1)*
Placebo + MTX	62	*1 (1,6)*	2 *(3,2)*	*49 (79,0)*
DE019 (52 Wochen)				
Adalimumab + MTX	*207*	*26 (12,6)*	*26 (12,6)*	*190 (91,8)*
Placebo + MTX	*200*	*19 (9,5)*	*17*[b] *(8,5)*	181 (90,5)
DE031 (STAR) (24 Wochen)				
Adalimumab + MTX	*178*	*8 (4,5)*	*5 (2,8)*	*153 (86,0)*
Placebo + MTX	*199*	*17 (8,5)*	*4 (2,0)*	*161 (80,9)*
M02-556 (24 Wochen)				
Adalimumab + MTX	65	*4*[c] *(6,2)*	*4 (6,2)*	*55* (84,6)
Placebo + MTX	63	6 *(9,5)*	*4 (6,3)*	*52* (82,5)

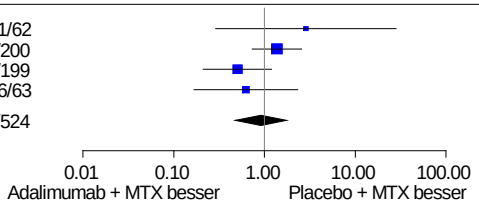
Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl ausgewerteter Patienten, relevante Abweichungen von der randomisierten Population werden in separaten Fußnoten vermerkt.
b: laut Vollpublikation [165]: 13. Eine Angabe für die für den vorliegenden Bericht relevante Adalimumabgruppe lag in der Vollpublikation nicht vor.
c: laut Vollpublikation [169]: 9.
MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Ereignis

Abbildung 60, Abbildung 61 bzw. Abbildung 62 zeigen die Meta-Analysen der Ergebnisse zu den SUE, zu Studienabbrüchen aufgrund von UE bzw. zur Gesamtrate der UE. Es zeigte sich jeweils ein nicht statistisch signifikantes Ergebnis.

Hieraus ergibt sich jeweils kein Beleg für einen Schaden von Adalimumab hinsichtlich SUE, Studienabbrüchen aufgrund von UE bzw. der Gesamtrate von UE.

Adalimumab + MTX vs. Placebo + MTX
Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden unerwünschten Ereignis
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	Adalimumab + MTX n/N	Placebo + MTX n/N	OR (95%-KI)	Gewichtung	OR	95%-KI
DE009	3/67	1/62		7.2	2.86	[0.29, 28.24]
DE019	26/207	19/200		43.0	1.37	[0.73, 2.56]
DE031	8/178	17/199		31.5	0.50	[0.21, 1.20]
M02-556	4/65	6/63		18.2	0.62	[0.17, 2.32]
Gesamt	41/517	43/524		100.0	0.91	[0.48, 1.75]



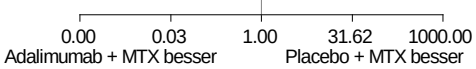
Heterogenität: Q=4.65, df=3, p=0.200, I²=35.4%
Gesamteffekt: Z Score=-0.28, p=0.783, Tau=0.392

Abbildung 60: Meta-Analyse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden unerwünschten Ereignis) (Adalimumab)

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, N: Anzahl Patienten in der Auswertung, OR: Odds Ratio, vs: versus

Adalimumab + MTX vs. Placebo + MTX
Abbruch wegen unerwünschtem Ereignis
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	Adalimumab + MTX n/N	Placebo + MTX n/N	OR (95%-KI)	Gewichtung	OR	95%-KI
DE009	0/67	2/62		3.0	0.18	[0.01, 3.81]
DE019	26/207	17/200		67.5	1.55	[0.81, 2.95]
DE031	5/178	4/199		15.8	1.41	[0.37, 5.33]
M02-556	4/65	4/63		13.7	0.97	[0.23, 4.05]
Gesamt	35/517	27/524		100.0	1.34	[0.79, 2.27]



Heterogenität: Q=2.07, df=3, p=0.558, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=1.08, p=0.280, Tau=0

Abbildung 61: Meta-Analyse für den Endpunkt Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Adalimumab)

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, N: Anzahl Patienten in der Auswertung, OR: Odds Ratio, vs: versus

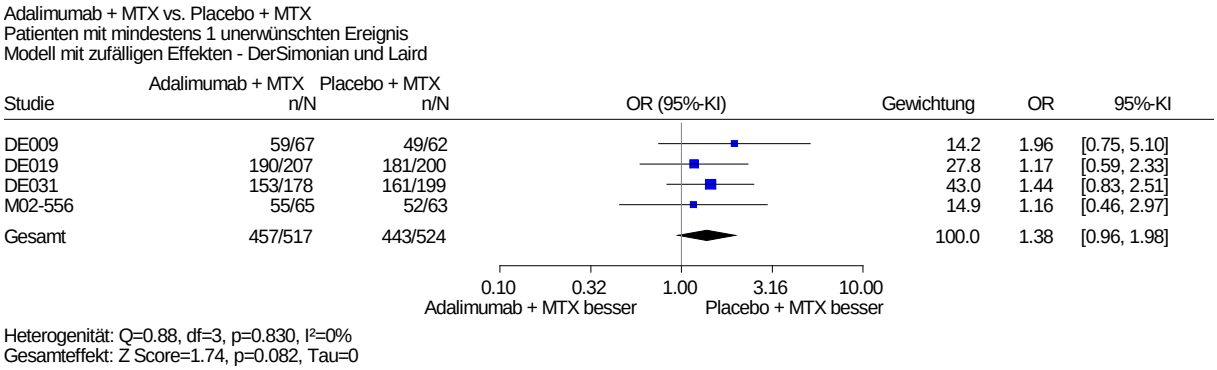


Abbildung 62: Meta-Analyse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (Patienten mit mindestens 1 unerwünschten Ereignis) (Adalimumab)

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, N: Anzahl Patienten in der Auswertung, OR: Odds Ratio, vs: versus

Infektionen

In Tabelle 111 sind die Ergebnisse zu den schwerwiegenden Infektionen und zur Gesamtrate von Infektionen dargestellt.

Tabelle 111: Ergebnisse zu speziellen unerwünschten Arzneimittelwirkungen – Infektionen (Adalimumab)

Studie **Intervention**	**N**[a]	**Patienten mit mindestens einer schwerwiegenden Infektion** **n (%)**	**Patienten mit mindestens einer Infektion** **n (%)**
DE009 (ARMADA) (24 Wochen)			
Adalimumab + MTX	67	*1 (1,5)*	*40 (59,7)*
Placebo + MTX	62	*0 (0,0)*	*29 (46,8)*
DE019 (52 Wochen)			
Adalimumab + MTX	207	11 (5,3)	*128 (61,8)*
Placebo + MTX	200	1 (0,5)	*101 (50,5)*
DE031 (STAR) (24 Wochen)			
Adalimumab + MTX	*178*	*4 (2,2)*	*100 (56,6)*
Placebo	*199*	*4 (2,0)*	*96 (48,2)*
M02-556 (24 Wochen)			
Adalimumab + MTX	65	3 *(4,6)*	*24* (36,9)
Placebo + MTX	63	*0 (0,0)*	*22* (34,9)

(Fortsetzung)

Tabelle 111: Ergebnisse zu speziellen unerwünschten Arzneimittelwirkungen – Infektionen (Adalimumab) (Fortsetzung)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl ausgewerteter Patienten, relevante Abweichungen von der randomisierten Population werden in separaten Fußnoten vermerkt.
MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Ereignis

Abbildung 63 bzw. Abbildung 64 zeigen die Meta-Analysen der Ergebnisse zu den schwerwiegenden Infektionen bzw. der Gesamtrate an Infektionen. Für die schwerwiegenden Infektionen zeigte sich ein nicht statistisch signifikantes Ergebnis. Für die Gesamtrate der Infektionen zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Adalimumab + MTX. Das Ergebnis beruht auf 4 Studien, von denen 3 Studien ein hohes endpunktbezogenes Verzerrungspotenzial hatten. Hieraus würde sich kein Beleg für einen Schaden von Adalimumab hinsichtlich der schwerwiegenden Infektionen und ein Hinweis auf einen Schaden von Adalimumab hinsichtlich der Gesamtrate von Infektionen ergeben.

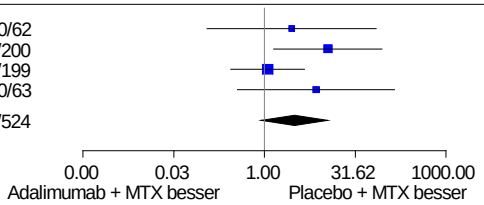
Das hohe Verzerrungspotenzial der 3 Studien beruhte ausschließlich darauf, dass in der Placebo + MTX-Gruppe deutlich mehr Patienten die Studie wegen fehlender Wirksamkeit frühzeitig abgebrochen bzw. eine Therapieanpassung erhalten hatten als in der Adalimumab + MTX-Gruppe. Somit waren für diese Studien zur Gesamtrate von Infektionen Sensitivitätsanalysen angezeigt, wie in Abschnitt 4.4.3 beschrieben. Abbildung 65 zeigt das Ergebnis dieser Sensitivitätsanalysen. Die Meta-Analyse zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied. Der Effekt für die Gesamtrate der Infekionen wurde daher nicht als robust eingestuft.

Hieraus ergeben sich folgende Aussagen:

- Schwerwiegende Infektionen: kein Beleg für einen Schaden von Adalimumab
- Gesamtrate von Infektionen: Hinweis auf einen Schaden von Adalimumab

Adalimumab + MTX vs. Placebo + MTX
Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Infektion
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	Adalimumab + MTX n/N	Placebo + MTX n/N	OR (95%-KI)	Gewichtung	OR	95%-KI
DE009	1/67	0/62		13.3	2.82	[0.11, 70.51]
DE019	11/207	1/200		27.2	11.17	[1.43, 87.33]
DE031	4/178	4/199		44.3	1.12	[0.28, 4.55]
M02-556	3/65	0/63		15.2	7.11	[0.36, 140.54]
Gesamt	19/517	5/524		100.0	3.14	[0.88, 11.12]



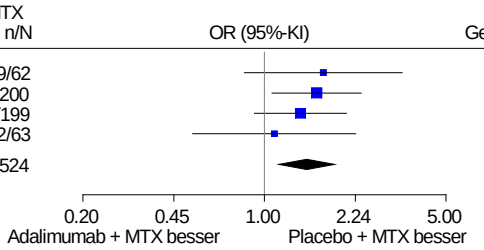
Heterogenität: Q=3.99, df=3, p=0.262, I²=24.9%
Gesamteffekt: Z Score=1.77, p=0.077, Tau=0.656

Abbildung 63: Meta-Analyse für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen (Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Infektion) (Adalimumab)

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, N: Anzahl Patienten in der Auswertung, OR: Odds Ratio, vs: versus

Adalimumab + MTX vs. Placebo + MTX
Patienten mit mindestens 1 Infektion
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	Adalimumab + MTX n/N	Placebo + MTX n/N	OR (95%-KI)	Gewichtung	OR	95%-KI
DE009	40/67	29/62		12.5	1.69	[0.84, 3.39]
DE019	128/207	101/200		39.1	1.59	[1.07, 2.36]
DE031	100/178	96/199		36.8	1.38	[0.92, 2.06]
M02-556	24/65	22/63		11.6	1.09	[0.53, 2.25]
Gesamt	292/517	248/524		100.0	1.45	[1.14, 1.86]



Heterogenität: Q=1.04, df=3, p=0.791, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=2.97, p=0.003, Tau=0

Abbildung 64: Meta-Analyse für den Endpunkt Infektionen (Patienten mit mindestens 1 Infektion) (Adalimumab)

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, N: Anzahl Patienten in der Auswertung, OR: Odds Ratio, vs: versus

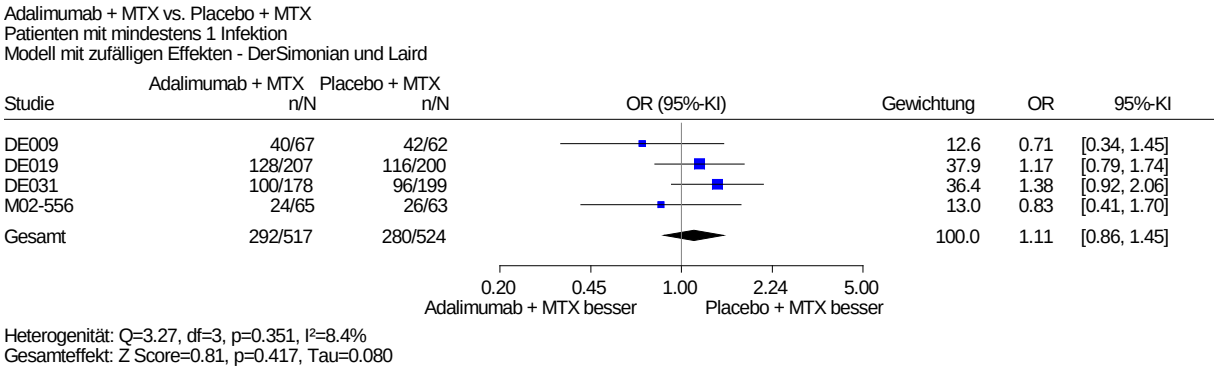


Abbildung 65: Meta-Analyse für den Endpunkt Infektionen (Patienten mit mindestens 1 Infektion) (Adalimumab) – Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses differenzieller Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit bzw. bedeutsamer Unterschiede in Anteilen von Patienten mit Therapieanpassung in den Studien DE009, DE019 und M02-556

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, N: Anzahl Patienten in der Auswertung, OR: Odds Ratio, vs: versus

Zusammenfassung der Ergebnisse zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Es ergibt sich ein Hinweis auf einen Schaden von Adalimumab hinsichtliche der Gesamtrate von Infektionen. Es ergibt sich jeweils kein Beleg für einen Schaden von Adalimumab hinsichtlich SUE, Studienabbrüchen aufgrund von UE, der Gesamtrate von UE bzw. schwerwiegender Infektionen.

5.3.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Im Folgenden werden die jeweiligen Subgruppen gemäß ihrer Definition in Abschnitt 4.4.4 dargestellt und evaluiert. Voraussetzung für den Beleg unterschiedlicher Effekte war ein statistisch signifikanter Homogenitäts- bzw. Interaktionstest ($p \leq 0{,}05$). Ein p-Wert zwischen 0,05 und 0,2 lieferte einen Hinweis auf unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen.

Für Adalimumab + MTX lagen für die Studien DE009 und DE019 Subgruppenanalysen für die geschwollenen Gelenke, schmerzhaften Gelenke und den HAQ (Änderungen) hinsichtlich des potenziellen Effektmodifikators Geschlecht vor. Für den vorliegenden Bericht wurden die Homogenitäts- bzw. Interaktionstests selbst berechnet und zeigten jeweils einen p-Wert von > 0,2 (geschwollene Gelenke: p = 0,733, schmerzhafte Gelenke: p = 0,594, HAQ [Änderung]: p = 0,733). Hieraus ließen sich keine unterschiedlichen Effekte bei Frauen und Männer ableiten.

5.3.4 Zusammenfassung der Beleglage: Adalimumab

Eine ausführliche Zusammenfassung der Ergebnisse zu Adalimumab findet sich in Abschnitt 5.12.

Tabelle 112 fasst zusammen, welche Vergleiche für die Untersuchung von Adalimumab vorlagen, die Anzahl der in den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studien sowie der Patienten.

Tabelle 112: Zusammenfassende Übersicht zu identifizierten Vergleichen, zur Anzahl eingeschlossener Studien und Patienten für Adalimumab

Intervention + MTX	Kontrolle + MTX	Anzahl der Studien	Anzahl der Patienten
Adalimumab	Placebo	4 (4 publiziert)	1041
MTX: Methotrexat			

Tabelle 113 enthält die Information, für welche der insgesamt in allen Studien identifizierten patientenrelevanten Endpunkte bzw. Operationalisierungen Daten für die vorliegende Nutzenbewertung vorlagen, und auch die Zusammenfassung der Beleglage.

Tabelle 113: Zusammenfassung der Beleglage für Adalimumab

Prüfintervention	Remission	Symptomatik der rheumatoiden Arthritis								Strukturelle Gelenkveränderungen	Körperlicher Funktionsstatus	Soziales Funktionsniveau	LQ		Gesamtmortalität	Unerwünschte Arzneimittel-wirkungen				
		Schmerzhafte Gelenke	Geschwollene Gelenke	Schmerz	Globale Einschätzung der KA durch den Patienten	Allgemeine Gesundheit	Morgensteifigkeit	Fatigue	Schlafqualität				SF-36: körperliche Gesundheit / psychische Gesundheit	HUI[a]		Schwerwiegende UE	Abbruch UE	UE	Schwerwiegende Infektionen	Infektionen
ADA	(⇔)	⇑⇑	⇑⇑	⇑⇑	⇑⇑	-	⇑⇑	⇑⇑	-	-	⇑⇑	-	⇑⇑ / ⇔	⇑⇑[b]	⇔	⇔	⇔	⇔	⇔	⇓

⇑⇑: Beleg für einen Nutzen oder Beleg für einen geringeren Schaden der Prüfintervention
⇑: Hinweis auf einen Nutzen oder Hinweis auf einen geringeren Schaden der Prüfintervention
⇓: Hinweis auf einen geringeren Nutzen oder Hinweis auf einen Schaden der Prüfintervention
⇔: kein Beleg für einen Nutzen oder geringeren Schaden der Prüfintervention
(⇔): kein Anhaltspunkt für, Hinweis auf, Beleg für einen (Zusatz-)Nutzen oder geringeren Schaden der Prüfintervention, aber Datenlage unzureichend
-: keine Daten berichtet
a: gemessen mit dem HUI2 und HUI3
ADA: Adalimumab, HUI: Health Utility Index, KA: Krankheitsaktivität, LQ: Lebensqualität, SF: Health Survey Short Form, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se)

5.4 Anakinra

5.4.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

5.4.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In Tabelle 114 bis Tabelle 119 sind die Angaben zum Studiendesign und zum jeweils untersuchten Patientenkollektiv der 2 zu Anakinra eingeschlossenen Studien dargestellt.

Beide Studien waren randomisiert, doppelblind und multizentrisch und wurden in westlichen Industrienationen durchgeführt. Die relevanten Vergleiche waren jeweils placebokontrolliert und alle Patienten erhielten MTX als Kombinationspräparat. Die relevante Anzahl der eingeschlossenen Patienten betrug 906 bzw. 747 (insgesamt: 1653). Aus der Studie 990757 erfüllte ausschließlich eine Teilpopulation die Einschlusskriterien der vorliegenden Nutzenbewertung. Der Anteil der Personen die zulassungsgemäß Anakinra kombiniert mit MTX erhalten hatten, war < 80 %. Allerdings lagen für diese relevante Teilpopulation separate Analysen für die vorliegende Nutzenbewertung vor.

Die Studiendauern betrugen 6 Monate (990757) bzw. 12 Monate (990145).

Nur für die Studie 990757 war der primäre Endpunkt patientenrelevant.

Eine Therapieanpassung nach unzureichendem Ansprechen auf die Intervention war ausschließlich in der Studie 990145 möglich, und zwar ab Woche 16 nach Studienbeginn (siehe Tabelle 115). Die mögliche Therapieanpassung hatte aus der zusätzlichen Einnahme bestimmter sDMARDs bestanden.

In Tabelle 116 und Tabelle 117 sind jeweils die relevanten Ein- und Ausschlusskriterien sowie die relevanten Vorbehandlungen zum Studieneinschluss genannt. Beide Studien hatten Patienten ab 18 Jahren eingeschlossen. Nur für eine Studie (990145) waren ACR-Funktionsklassen als Einschlusskriterium definiert (I bis IV). Die Patienten hatten in beiden Studien eine aktive RA aufzuweisen, was an den definierten Kriterien der Komponenten der Krankheitsaktivität ablesbar war. Die definierte Mindestkrankheitsdauer für den Studieneinschluss war relativ kurz (≥ 3 bzw. 6 Monate). Aus der Studie 990145 waren Patienten ausgeschlossen, die starke Schmerzmittel sowie innerhalb 4 Wochen vor Studienbeginn Kortikosteroide intraartikulär, -venös oder muskulär erhalten hatten. In dieser Studie waren DMARDs (außer MTX) vor Studienbeginn auszuwaschen. In beiden Studien waren vor Randomisierung bzw. erstmaliger Einnahme der Studienmedikation sowohl MTX (in der Studie 990757 alle DMARDs), Kortikosteroide als auch NSAIDs auf eine stabile Dosis einzustellen.

Tabelle 118 und Tabelle 119 enthalten die Charakteristika der Studienpopulationen sowie Angaben zu Vor- bzw. Begleitbehandlungen bei Studienbeginn. Die Basisdaten lagen für die Studie 990757 nur für die Gesamtpopulation und nicht für die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Population vor. Diese Gesamtpopulation betreffend war das

mittlere Alter in beiden Studien vergleichbar (55 bzw. 56 Jahre). Der Frauenanteil lag in beiden Studien mit 75 % bis 80 % deutlich über dem der Männer. Die mittleren Erkrankungsdauern lagen in beiden Studien im Bereich von 10 Jahren. Nur für eine der beiden Studien (990145) lagen Angaben zum mittleren Funktionsstatus vor.

Nur eine Studie (990145) lieferte Informationen darüber, wie viele Patienten die Studie vorzeitig abgebrochen hatten (für die Studie 990757 lagen diese Informationen nicht für die relevante Population vor). Die Gesamtrate in der Studie 990145 war sehr hoch, aber zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar.

Es lagen keine Angaben dazu vor, wie viele Patienten in der Studie 990145 eine Therapieanpassung erhalten hatten. Außerdem fehlten Informationen zur Vorbehandlung mit DMARDs und dazu, wie viele Patienten zu Studienbeginn begleitend eine Kortikoidtherapie erhalten hatten.

Tabelle 114: Eingeschlossene Studien – Übersicht (Anakinra)

Studie Bezeichnung	**Studiendesign / Interventionen**	**Zahl der randomisierten Patienten**	**Studien-dauer**[a]	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Relevante Zielkriterien**[b]
990145	RCT, doppelblind, parallel 1. Anakinra 100 mg 2. Placebo Jeweils: ▪ s. c., täglich ▪ + MTX	Gesamtzahl: *906* *1. 453* *2. 453*	*52 Wochen*	*Australien, Kanada, USA* *133 Zentren* *1999–2002*	**Primäre:** *radiografische Progression* **Sekundäre:** *Symptomatik, körperlicher Funktionsstatus, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse*
990757	RCT, doppelblind, parallel 1. Anakinra 100 mg 2. Placebo Jeweils: ▪ s. c., täglich ▪ fakultativ: + DMARD	Gesamtzahl: *1414* *1. 1130* *2. 284* Teilpopulation mit MTX als Kombinationstherapie[c]: 1. 579 (51,9 %) 2. 168 (59,4 %)	6 Monate	Australien, Belgien, Deutschland, Großbritannien, Irland, Kanada, Niederlande, Schweden, USA 169 Zentren *1999–2000*	**Primäre:** Unerwünschte Ereignisse **Sekundäre:** keine

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Für die Nutzenbewertung relevante Studiendauer.
b: Extrahierte primäre Zielkriterien beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Extrahierte sekundäre Zielkriterien beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten Parametern für diese Nutzenbewertung.
c: relevant für die Nutzenbewertung
DMARD: Disease-Modifying Antirheumatic Drug, MTX: Methotrexat, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, s. c.: subkutan

Tabelle 115: Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen Studien (Anakinra)

Studie	Gruppe / Intervention[a]	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen[b]
990145	▪ Anakinra 100 mg + MTX ▪ Placebo + MTX MTX: Beibehalten der Dosis zum Studienanfang (+Folsäure ~ 1 mg/Tag)	*definiertes Kriterium: fehlende Wirksamkeit beschrieben als inadäquate Kontrolle von Anzeichen und Symptomen der RA ab Woche 16* Art der Anpassung: *mögliche zusätzliche Medikamente: Hydroxychloroquin, Sulfasalazin, Gold, Minocyclin, Cyclosporin*	▪ orale Kortikosteroide: stabile Dosis*; Dosiserhöhung ausschließlich im Rahmen einer elektiven Operation möglich (bis ≤ 30 Tage postoperativ) oder beim Aufflammen der RA* ▪ *Intraartikuläre Kortikosteroide: bis zu 2 Gelenken zu jeweils verschiedenen Ereignissen und ≥ 2 Wochen vor der nächsten Endpunkterhebung* ▪ NSAIDs: stabile Dosis, *vorübergehende Dosiserhöhung beim Aufflammen der RA* ▪ *Analgetika[c] (außer Morphine oder starke Narkotika)*
990757	▪ Anakinra 100 mg + MTX[d] ▪ Placebo + MTX[d] *MTX: Beibehalten der Dosis zum Studienanfang*	nicht zutreffend	▪ orale Kortikosteroide*: Dosisanpassung erlaubt* ▪ NSAIDs*: Dosisanpassung erlaubt* ▪ DMARDs[e]: *Dosisanpassung erlaubt*

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: MTX-Dosisanpassungen aufgrund Toxizität wurden in dieser Tabelle nicht explizit dargestellt.
b: Hierunter werden ausschließlich relevante Begleittherapien dargestellt, z. B. Schmerztherapie, entzündungshemmende Medikamente oder Physiotherapie (sofern Daten hierzu vorliegen). Niedrig dosiertes ASS zur kardiovaskulären Prophylaxe wird nicht aufgeführt.
c: Nicht erlaubt 12 Stunden vor Gelenkuntersuchung
d: Relevante Teilpopulation, die mit MTX als Kombinationstherapie behandelt wurde.
e: Außer: Mycophenolsäure, Cyclophosphamid, Etanercept, Infliximab, Ciclosporin
DMARD: Disease-Modifying Antirheumatic Drug, MTX: Methotrexat, NSAID: nichtsteroidale Entzündungshemmer (non steroidal anti-inflammatory drug), RA: rheumatoide Arthritis

Tabelle 116: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien (Anakinra)

Studie	Einschlusskriterien[a]	Ausschlusskriterien[b]
990145	▪ Alter: ≥ 18 Jahre ▪ Diagnose: ACR-Kriterien (keine weiteren Angaben), *ACR-Funktionsklassen I, II, III, IV* ▪ Komponenten der Krankheitsaktivität: ▫ ≥ 6 geschwollene Gelenke *(66 JC)*, ▫ ≥ 9 schmerzhafte Gelenke *(68 JC)*, ▫ CRP ≥ 1,5 mg/dL oder BSG ≥ 28 mm/Std ▪ Krankheitsdauer: ≥ 24 Wochen	▪ intraartikuläre, -venöse oder -muskuläre Kortikosteroide innerhalb der letzten 4 Wochen vor Randomisierung ▪ Behandlung mit Morphinderivaten oder starken Narkotika als Schmerzmittel ▪ Behandlung mit Anakinra in der Vergangenheit
990757	▪ Alter: ≥ 18 Jahre ▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987) ▪ Komponenten der Krankheitsaktivität: ▫ ≥ 3 geschwollene Gelenke *(28 JC)*, ▫ ≥ 3 schmerzhafte Gelenke *(28 JC)* ▫ oder Dauer der Morgensteifigkeit ≥ 45 Minuten ▪ Krankheitsdauer: ≥ 3 Monate	k. A. von relevanten Ausschlusskriterien.

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.

a: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Altersbeschränkung, Diagnose, Diagnosesystem und -kriterien, Funktionsklassen, Komponenten der Krankheitsaktivität, sofern vorhanden (wie geschwollene, schmerzhafte Gelenke, Schmerz, CRP usw.), Krankheitsdauer. Beschreibung der relevanten Vorbehandlungen zum Studieneinschluss siehe Tabelle 117

b: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, ausgeschlossene Vorbehandlungen (biotechnologisch und synthetisch hergestellte DMARDs, ausgeschlossene begleitende Schmerztherapien oder entzündungshemmende Therapien. Angaben zum Washout aus den Ausschlusskriterien sind in der Tabelle 117 dargestellt.

ACR: American College of Rheumatology, BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP: C-reaktives Protein, DMARD: Disease-Modifying Antirheumatic Drug, JC: joint count, k. A.: keine Angabe

Tabelle 117: Beschreibung der relevanten Vorbehandlungen zum Studieneinschluss (Anakinra)

Studie	Vorbehandlung (inklusive Washout)
990145	▪ MTX: 10–25 mg/Woche oder 25–50mg/2 Wochen ≥ 24 Wochen, stabile Dosis ≥ 8 Wochen vor Randomisierung ▪ Bei Vorbehandlung mit Kortikosteroiden oder mit NSAID: stabile Dosis ≥ 4 Wochen (Kortikosteroide: ≤ 10 mg Prednison-Äquivalent/Tag) ▪ Washout: ▫ DMARDs (außer MTX): ≥ 60 Tage vor der Randomisierung
990757	▪ Bei Vorbehandlung mit Kortikosteroiden oder NSAID: stabile Dosis ≥ 1 Monat vor der ersten Studienmedikation (Kortikosteroide: ≤ 10 mg Prednison-Äquivalent/Tag) ▪ DMARDs: stabile Dosis ≥ 2 Monaten

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv:* unpublizierte Studie.

DMARD: Disease-Modifying Antirheumatic Drug, MTX: Methotrexat, NSAID: nichtsteroidale Entzündungshemmer (non steroidal anti-inflammatory drug)

Tabelle 118: Charakterisierung der Studienpopulationen (Anakinra)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Alter [Jahre] MW (SD)**	**Geschlecht w / m [%]**	**Erkrankungsdauer [Jahre]**		**Funktionsstatus [HAQ] MW (SD)**	**Studien-abbrecher n (%)**	**Patienten mit Therapieanpassung n (%)**
				MW (SD)	**Median**			
990145								
Anakinra + MTX	*453*	*56 (12)*	*80/20*	*10,7 (9,1)*	*8,4*	*1,4 (0,6)*	*139 (30,7)*	k. A.
Placebo + MTX	*453*	*56 (12)*	*75/25*	*9,9 (8,3)*	*8,0*	*1,4 (0,6)*	*153 (33,8)*	k. A.
990757								
Anakinra + MTX	579[b]	55 (12)[c]	75/25[c]	10,2 (9,6)[c]	*7,4*	k. A.	k. A.[d]	trifft nicht zu
Placebo + MTX	168[b]	56 (13)[c]	75/25[c]	10,7 (9,5)[c]	*8,2*	k. A.	k. A.[d]	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

a: Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf andere Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant
b: Teilpopulation der mit MTX behandelten Patienten
c: bezogen auf die Gesamtpopulation: Anakinra N = 1130, Placebo N = 284
d: Es liegen nur Angaben für die Gesamtpopulation vor: Anakinra: 255 (22,6); Placebo: 54 (19,0)

HAQ: Health Assessment Questionnaire, k. A.: keine Angabe, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, n: Anzahl Patienten, SD: Standardabweichung, w / m: weiblich / männlich

Tabelle 119: Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Anakinra)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Vorbehandlung**		**Begleitbehandlung zu Studienbeginn**		
		Anzahl DMARD[b] **MW (SD)**	**Anzahl Patienten mit TNF-α-Inhibitoren in der Vergangenheit** **n (%)**	**MTX Dosis [mg/Woche]** **MW (SD)**	**Kortikosteroide**	
					n (%)	**Dosis [mg/Tag]** **MW (SD)**
990145 (52 Wochen)						
Anakinra + MTX	*449*	k. A.	entfällt[c]	*15,73 (4,11)*	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	*450*	k. A.	entfällt[c]	*15,76 (4,24)*	k. A.	k. A.
990757 (6 Monate)						
Anakinra + MTX	*579*	k. A.	entfällt[c]	14,6 (4,9)	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	*168*	k. A.	entfällt[c]	14,7 (5,1)	k. A.	k. A.

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf andere Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.
b: synthetisch hergestellte DMARDs, sofern nicht anders vermerkt
c: Im Jahr des Studienbeginns wurde der erste TNF-α-Inhibitor (Infliximab) zugelassen. Alle anderen TNF-α-Inhibitoren wurden später zugelassen.
DMARD: Disease-Modifying Antirheumatic Drug, k. A.: keine Angaben, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, n: Anzahl Patienten mit Kortikosteroidbehandlung, SD: Standardabweichung, TNF: Tumornekrosefaktor

5.4.1.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Um darzustellen, mit welcher Sicherheit sich ein Effekt oder das Fehlen eines Effektes aus einer Studie ableiten lässt, erfolgte eine Bewertung des Verzerrungspotenzials der in den Studien berichteten Ergebnisse. Die Angaben zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene werden in den Abschnitten zu den einzelnen Endpunkten präsentiert.

Ergebnisse zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 120 beinhaltet die Bewertung des Verzerrungspotenzials der 2 eingeschlossenen Studien zu Anakinra + MTX. Für die Studie 990757 wurde auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. Die Subgruppenanalysen für die Population, die für die vorliegende Bewertung die relevante Population darstellte, waren ungeplant durchgeführt.

Tabelle 120: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene (Anakinra)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelndes Personal			
990145	unklar[a]	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
990757	unklar[a]	ja	ja	ja	nein[b]	ja	hoch[b]

a: Unzureichende Angaben im Studienbericht
b: Die relevante Teilpopulation wurde in der Studie als Subgruppenanalyse durchgeführt, obwohl keine Subgruppenanalysen geplant waren.

5.4.2 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

5.4.2.1 Remission

Die Remission wurde in den für den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studien zu Anakinra + MTX nicht untersucht.

5.4.2.2 Symptomatik der rheumatoiden Arthritis

5.4.2.2.1 Schmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke

Die Studie 990145 lieferte Ergebnisse zu schmerzhaften bzw. geschwollenen Gelenken für die relevante Studienpopulation. In dieser Studie wurden die absoluten Änderungen der Anzahl der schmerzhaften bzw. geschwollenen Gelenke im Vergleich zu Studienbeginn ausgewertet.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schmerzhaften Gelenken, geschwollenen Gelenken

Tabelle 121 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den absoluten Änderungen der Anzahl der schmerzhaften Gelenke und geschwollenen Gelenke auf Endpunktebene. Für die Studie 990145 wurde für die Ergebnisse auf Endpunktebene ein niedriges Verzerrungspotenzial abgeleitet.

Tabelle 121: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte / geschwollene Gelenke (Anakinra)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
990145	niedrig	unklar[a]	ja	ja	ja	niedrig
990757	Endpunkt nicht untersucht					

a: Es fehlte die explizite Information, dass die Endpunkterheber verblindet waren, dies legen jedoch die allgemeinen Aussagen zur Verblindung nahe.
ITT: Intention-to-Treat, MMRM: Mixed linear model repeated measurements, MTX: Methotrexat

Ergebnisse zu schmerzhaften Gelenken

In Tabelle 122 sind die Ergebnisse zu den absoluten Änderungen der Anzahl der schmerzhaften Gelenke dargestellt.

Tabelle 122: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte Gelenke (Anakinra)

Studie **Gruppe**	**N[a]**	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studienende MW (SD)**	**Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn[b, c] MW (SE)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI][b, d]; p-Wert**
990145[e] (24 Wochen)					
Anakinra + MTX	*449*	*27,0 (15,0)*	k. A	*−10,98 (0,77)*	−2,10 [−4,26; −0,06][f]; k. A
Placebo + MTX	*450*	*25,6 (13,9)*	k. A	*−8,88 (0,79)*	
990757 (6 Monate)	Endpunkt nicht untersucht				

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: MMRM, Auswertung der ITT-Population, adjustiert nach Studienzentrum, Baseline-Werten, Studienwoche, Behandlung und Interaktion von Behandlung und Studienwoche
c: Negative Änderung bedeutet Verbesserung. Die Ergebnisse aus Studien, in denen positive Änderung als Verbesserung beschrieben wird, sind angepasst (Vorzeichen geändert)
d: Negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Anakinra.
e: basierend auf 68 Joint-count.
f: eigene Berechnung
ITT: Intention-to-Treat, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, MMRM: Mixed linear model repeated measurements, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler

Die Studie 990145 zeigte ein statistisch signifikantes Ergebnis für die absoluten Änderungen der Anzahl der schmerzhaften Gelenke zugunsten von Anakinra + MTX. Das Ergebnis beruhte auf einer Studie mit einem endpunktbezogenen niedrigen Verzerrungspotenzial.

Hieraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Anakinra hinsichtlich schmerzhafter Gelenke.

Ergebnisse zu geschwollenen Gelenken

In Tabelle 123 sind die Ergebnisse zu den absoluten Änderungen der Anzahl der geschwollenen Gelenke dargestellt.

Tabelle 123: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – geschwollene Gelenke (Anakinra)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studien-ende MW (SD)**	**Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b, c] **MW (SE)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz**[b, d] **[95 %-KI]; p-Wert**
990145[e] (24 Wochen)					
Anakinra + MTX	*449*	*20,8 (11,6)*	k. A	*−7,86 (0,54)*	−2,04 [−3,58; −0,50][f]; k. A
Placebo + MTX	*450*	*20,1 (10,5)*	k. A	*−5,82 (0,57)*	
990757 (6 Monate)	Endpunkt nicht untersucht				

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: MMRM, Auswertung der ITT-Population, adjustiert nach Studienzentrum, Baseline-Werten, Studienwoche, Behandlung und Interaktion von Behandlung und Studienwoche.
c: Negative Änderung bedeutet Verbesserung. Die Ergebnisse aus Studien, in denen positive Änderung als Verbesserung beschrieben wird, sind angepasst (Vorzeichen geändert).
d: Negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Anakinra + MTX.
e: basierend auf 66 Joint-count
f: eigene Berechnung
ITT: Intention-to-Treat, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, MMRM: Mixed linear model repeated measurements, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler

Die Studie 990145 zeigte für die absoluten Änderungen der Anzahl der geschwollenen Gelenke ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Anakinra + MTX. Das Ergebnis beruhte auf einer Studie mit einem endpunktbezogenen niedrigen Verzerrungspotenzial.

Hieraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Anakinra hinsichtlich geschwollener Gelenke.

5.4.2.2.2 Schmerz

Nur für die Studie 990145 lagen Ergebnisse zum Schmerz für die relevante Studienpopulation vor. Für diese Studie wurden absolute Änderungen des Schmerzes im Vergleich zu Studienbeginn ausgewertet. Die Patienten hatten den Schmerz mittels einer visuellen Analogskala beurteilt (siehe Anhang E).

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Schmerz

Tabelle 124 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den absoluten Änderungen auf der VAS zum Schmerz auf Endpunktebene. Für die Studie 990145 wurde für die Ergebnisse auf Endpunktebene ein niedriges Verzerrungspotenzial abgeleitet.

Tabelle 124: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz (Anakinra)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
990145	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
990757	Endpunkt nicht untersucht					
ITT: Intention-to-Treat, MMRM: Mixed linear model repeated measurements						

Ergebnisse zum Schmerz

In Tabelle 125 sind die Ergebnisse zu den absoluten Änderungen auf der VAS zum Schmerz dargestellt.

Tabelle 125: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz – VAS 100 mm (Anakinra)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studien-ende MW (SD)**	**Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b, c] **MW (SE)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[b, d]**; p-Wert**
990145 (52 Wochen)					
Anakinra + MTX	*246*	*59,6 (21,6)*	k. A	*−14,77 (1,51)*	−5,16 [−9,46; −0,86][e]; k. A.
Placebo + MTX	*218*	*56,6 (21,1)*	k. A	*−9,61 (1,59)*	
990757 (6 Monate)	Endpunkt nicht untersucht				

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: Auswertung durch gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM), adjustiert nach Zentrum, Baseline-Werten, Studienwoche und Interaktion von Behandlung und Studienwoche.
c: Negative Änderung bedeutet Verbesserung. Die Ergebnisse aus Studien, in denen positive Änderung als Verbesserung beschrieben wird, sind angepasst (Vorzeichen geändert).
d: Negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Anakinra.
e: Differenz und Konfidenzintervall: eigene Berechnung

k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, MMRM: Mixed linear model repeated measurements, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, VAS: visuelle Analogskala

Die Einzelstudie zu Anakinra + MTX zeigte für die absolute Änderung auf der VAS zum Schmerz ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Anakinra + MTX. Da kein skalenspezifisch validiertes bzw. etabliertes Relevanzkriterium für den Gruppenunterschied oder keine Responderanalyse zu einer validierten bzw. etablierten MID vorlag, wurde auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) für die Relevanzbewertung zurückgegriffen. Es zeigte sich eine SMD [95 %-KI] von −0,22 [−0,40; −0,04]. Das 95 %-KI der SMD lag nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von −0,2. Es konnte daher nicht ausgeschlossen werden, dass der Effekt in einem irrelevanten Bereich lag.

Hieraus ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen von Anakinra hinsichtlich Schmerz.

5.4.2.2.3 Globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten

Nur für eine Studie (990145) lagen Ergebnisse zur globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten für die relevante Studienpopulation vor. Für diese Studie wurden absolute Änderungen der globalen Einschätzung im Vergleich zu Studienbeginn ausgewertet. Die Patienten hatten die Krankheitsaktivität global mittels einer visuellen Analogskala eingeschätzt (siehe Anhang E).

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten

Tabelle 126 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den absoluten Änderungen auf der VAS zur globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten auf Endpunktebene. Für die Studie 990145 wurde für die Ergebnisse auf Endpunktebene ein niedriges Verzerrungspotenzial abgeleitet.

Tabelle 126: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (Anakinra)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
990145	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
990757	Endpunkt nicht untersucht					
ITT: Intention-to-Treat, MMRM: Mixed linear model repeated measurements						

Ergebnisse zur globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten

In Tabelle 127 sind die Ergebnisse zu den absoluten Änderungen auf der VAS zur globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten dargestellt.

Tabelle 127: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten – VAS 100 mm (Anakinra)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studien-ende MW (SD)**	**Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b, c] **MW (SE)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[d]**; p-Wert**
990145 (52 Wochen)					
Anakinra + MTX	*449*	*59,6 (21,6)*	k. A	*−13,05 (1,44)*	−8,17 [−12,26; −4,08][e]; k. A
Placebo + MTX	*450*	*56,6 (21,1)*	k. A	*−4,88 (1,51)*	
990757 (6 Monate)	Endpunkt nicht untersucht				

(Fortsetzung)

Tabelle 127: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten – VAS 100 mm (Anakinra) (Fortsetzung)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: Auswertung durch gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM), adjustiert nach Zentrum, Baseline-Werten, Studienwoche und Interaktion von Behandlung und Studienwoche.
c: Negative Änderung bedeutet Verbesserung.
d: Negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Anakinra.
e: Differenz und Konfidenzintervall: eigene Berechnung.
k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, MMRM: Mixed linear model repeated measurements, MTX: Methrotrexat, MW: Mittelwert, SE: Standardfehler, SD: Standardabweichung, VAS: visuelle Analogskala

Die Studie zeigte ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Anakinra + MTX hinsichtlich der absoluten Änderungen auf der VAS zur globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten. Da kein skalenspezifisch validiertes bzw. etabliertes Relevanzkriterium für den Gruppenunterschied oder keine Responderanalyse zu einer validierten bzw. etablierten MID vorlag, wurde auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) für die Relevanzbewertung zurückgegriffen. Es zeigte sich eine SMD [95 %-KI] von −0,26 [−0,39; −0,13]. Das 95 %-KI der SMD lag nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von −0,2. Es konnte daher nicht davon ausgegangen werden, dass der Effekt nicht in einem sicher irrelevanten Bereich lag.

Hieraus ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen von Anakinra hinsichtlich der globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten.

5.4.2.2.4 Einschätzung der allgemeinen Gesundheit durch den Patienten

Die Einschätzung der allgemeinen Gesundheit durch den Patienten wurde in den für den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studien zu Anakinra + MTX nicht untersucht.

5.4.2.2.5 Morgensteifigkeit

Nur für die Studie 990145 lagen Ergebnisse zur Morgensteifigkeit für die relevante Studienpopulation vor. Für diese Studie wurden absolute Änderungen der Dauer der Morgensteifigkeit im Vergleich zu Studienbeginn ausgewertet.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Morgensteifigkeit

Tabelle 128 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur absoluten Änderung der Dauer der Morgensteifigkeit auf Endpunktebene. Für die Studie 990145 wurde auf Endpunktebene für die Ergebnisse ein niedrig Verzerrungspotenzial abgeleitet.

Tabelle 128: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Dauer der Morgensteifigkeit (Anakinra)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
990145	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
990757	Endpunkt nicht untersucht					
ITT: Intention-to-Treat, MMRM: Mixed linear model repeated measurements						

Ergebnisse zur Morgensteifigkeit

In Tabelle 129 sind die Ergebnisse zur absoluten Änderung der Dauer der Morgensteifigkeit dargestellt.

Tabelle 129: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Dauer der Morgensteifigkeit in Minuten (Anakinra)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studien-ende MW (SD)**	**Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b, c] **MW (SE)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[d]**; p-Wert**
990145 (24 Wochen)					
Anakinra + MTX	*449*	*100,4 (85,2)*	k. A.	*−42,77 (5,29)*	−4,15 [−19,15; 10,85][e]; k. A.
Placebo + MTX	*450*	*109,7 (99,3)*	k. A.	*−38,62 (5,53)*	
990757 (6 Monate)	Endpunkt nicht untersucht				

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: Auswertung durch gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM), adjustiert nach Zentrum, Baseline-Werten, Studienwoche und Interaktion von Behandlung und Studienwoche.
c: Negative Änderung bedeutet Verbesserung. Die Ergebnisse aus Studien, in denen positive Änderung als Verbesserung beschrieben wird, sind angepasst (Vorzeichen geändert).
d: Negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Anakinra + MTX.
e: Differenz und Konfidenzintervall: eigene Berechnung.

k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, MMRM: likelihood-based Mixed linear model repeated measurements, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler

Die Studie 990145 zeigte ein nicht statistisch signifikantes Ergebnis für die absolute Änderung der Dauer der Morgensteifigkeit.

Hieraus ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen von Anakinra hinsichtlich der Dauer der Morgensteifigkeit.

5.4.2.2.6 Fatigue

Fatigue wurde in den für den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studien zu Anakinra + MTX nicht untersucht.

5.4.2.2.7 Schlafqualität

Die Schlafqualität wurde in den für den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studien zu Anakinra + MTX nicht untersucht.

5.4.2.2.8 Zusammenfassung der Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis

Es zeigte sich ein Hinweis auf einen Nutzen hinsichtlich der Symptomatik der rheumatoiden Arthritis bezogen auf schmerzhafte Gelenke und geschwollene Gelenke. Es zeigte sich kein Beleg für einen Nutzen von Anakinra bezogen auf Schmerz, der globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten und Morgensteifigkeit.

5.4.2.3 Strukturelle Gelenkveränderungen

Strukturelle Gelenkveränderungen wurden in den für den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studien zu Anakinra + MTX nicht untersucht.

5.4.2.4 Körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens

Es lagen ausschließlich Ergebnisse aus einer Einzelstudie (990145) für die relevante Studienpopulation vor. Das eingesetzte Instrument, um den körperlichen Funktionsstatus zu erheben, war der HAQ-DI (siehe Anhang E). Aus der Einzelstudie lagen sowohl Ergebnisse zur absoluten Änderung des körperlichen Funktionsstatus als auch aus einer Responderanalyse zur validierten MID vor. Da die Responderanalyse die primär relevante Analyse darstellt, finden sich die Ergebnisse zu den Änderungen des körperlichen Funktionsstatus ergänzend in Anhang H (siehe Tabelle 375).

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus

Tabelle 130 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aus der Responderanalyse zum HAQ-DI auf Endpunktebene. Auf Endpunktebene wurde für die Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. Dies war darauf zurückzuführen, dass unklar war, ob oder auf welche Weise Studienabbrecher oder Therapieanpasser in der Auswertung berücksichtigt wurden.

Tabelle 130: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: körperlicher Funktionsstatus (Anakinra)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunktherheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
990145	niedrig	ja	unklar[a]	ja	ja	hoch[a]
990757	Endpunkt nicht untersucht					
a: unklar, welches Ersetzungsverfahren für Studienabbrecher bzw. Therapieanpasser verwendet wurde ITT: Intention-to-Treat						

Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus

Die Ergebnisse aus der Responderanalyse zum körperlichen Funktionsstatus finden sich in Tabelle 131.

Tabelle 131: Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus – Responderanalysen (Anakinra)

Studie **Gruppe**	**Skala**	**N[a]**	**Patienten mit Response (Änderung ≤ −0,22)**	
			n (%)	**Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert**
990145 (52 Wochen)				
Anakinra + MTX	HAQ-DI	*449*	154[c] *(34,3)*[b]	OR[b, d]: 1,83 [1,36; 2,46]; < 0,001[b]
Placebo + MTX		*450*	100[c] *(22,2)*[b]	
990757 (6 Monate)	Endpunkt nicht untersucht			
Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie. a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung berücksichtigt wurden. b: Unklar, wie Studienabbrecher bei der Auswertung berücksichtigt wurden. c: Eigene Berechnung d: Eigene Berechnung, asymptotisch HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Patienten mit Response, OR: Odds Ratio				

Die Responderanalyse zum HAQ-DI zeigte ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Anakinra + MTX. Dieses Ergebnis beruht auf einer Studie mit einem endpunktbezogenen hohen Verzerrungspotenzial. Daraus ergibt sich zunächst ein Anhaltspunkt für einen Effekt. Da das hohe Verzerrungspotenzial des Ergebnisses aus der Responderanalyse maßgeblich

durch das unklare Ersetzungsverfahren bedingt war, wurde hierzu eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt (die Durchführung der Sensitivitätsanalyse erfolgte analog zu Situationen, wie sie in Abschnitt 4.4.3 beschrieben wurden). So wurde angenommen, dass die Responderraten innerhalb der Gruppe der Abbrecher beider Behandlungsgruppen den Responderraten in der Placebo + MTX-Gruppe gleichen. In diesem Fall würden n = 200 Responder in der Anakinra + MTX-Gruppe versus n = 151 Responder in der Placebo + MTX-Gruppe resultieren. Daraus berechnete sich ein OR [95 %-KI] (asymptotisch) von 1,59 [1,21; 2,08] ($p < 0,001$; unbedingter exakter Test: CSZ-Methode nach [217]). Das Ergebnis, dass ein Effekt vorliegt, wurde daher als robust eingestuft und der Einfluss des unklaren Ersetzungsverfahrens darauf als gering angesehen.

Zusammenfassend ergibt sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Anakinra hinsichtlich des körperlichen Funktionsstatus.

5.4.2.5 Soziales Funktionsniveau (Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben)

Das soziale Funktionsniveau wurde in den für den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studien zu Anakinra + MTX nicht untersucht.

5.4.2.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Nur für die Studie 990145 lagen Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die relevante Studienpopulation vor. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde als absolute Änderung im Vergleich zu Studienbeginn ausgewertet und mit dem Instrument SF-36 erhoben (siehe Anhang E). Ergebnisse zu den Subskalen lagen nicht vor.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 132 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur absoluten Änderung des SF-36 auf Endpunktebene. Auf Endpunktebene wurde für die Ergebnisse ein niedriges Verzerrungspotenzial abgeleitet.

Tabelle 132: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: gesundheitsbezogene Lebensqualität (Anakinra)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
990145	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
990757	Endpunkt nicht untersucht					
ITT: Intention-to-Treat, MMRM: Mixed linear model repeated measurements						

Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

In Tabelle 133 sind die Ergebnisse zur absoluten Änderung des SF-36 dargestellt.

Tabelle 133: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SF-36 (Anakinra)

Studie **Subskala** **Intervention**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn**	**Wert bei Studien-ende**	**Absolute Änderung im Vergleich zu Studienanfang (SE)**[b, c]	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[b, d]**; p-Wert**
990145[e] (52 Wochen)					
Summenscore „körperliche Gesundheit“					
Anakinra + MTX	*235*	k. A.	k. A.	*5,29 (0,52)*	2,78[f] [1,30; 4,26]; *< 0,001*
Placebo + MTX	*204*	k. A.	k. A.	*2,51 (0,55)*	
Summenscore „psychische Gesundheit“					
Anakinra + MTX	*235*	k. A.	k. A.	*1,12 (0,61)*	0,09[f] [−1,64; 1,82]; *0,916*
Placebo + MTX	*204*	k. A.	k. A.	*1,03 (0,64)*	
990757 (6 Monate)	Endpunkt nicht untersucht				

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: Positive Änderung im Studienverlauf: Verbesserung der Lebensqualität
c: Ergebnis aus MMRM-Auswertung, Änderungen adjustiert für Zentrum, Baseline-Werte, Studienwoche und Interaktion von Studienwoche und Behandlung.
d: Positive Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Anakinra.
e: Subskalen wegen fehlender Angaben nicht dargestellt
f: Eigene Berechnung

k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, MMRM: Mixed linear model repeated measurements, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, SF: Health Survey Short Form

Es lagen ausschließlich Ergebnisse zu den absoluten Änderungen der Summenscores des SF-36 vor, nicht aber zu den Subskalen. Während für den Summenscore der körperlichen Gesundheit ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Anakinra + MTX vorlag, war das Ergebnis für den Summenscore der psychischen Gesundheit nicht statistisch signifikant. Da keine skalenspezifisch validierten bzw. etablierten Relevanzkriterien für den Gruppenunterschied oder keine Responderanalysen zu einer validierten bzw. etablierten MID vorlagen, wurde für den Summenscore der körperlichen Gesundheit auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) für die Relevanzbewertung zurückgegriffen. Es zeigte sich eine SMD [95 %-KI] von 0,35 [0,16; 0,54]. Das 95 %-KI der SMD des Gesamtschätzers lag nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2.

Hieraus ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen von Anakinra hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

5.4.2.7 Gesamtmortalität

Nur für die Studie 990145 lagen Ergebnisse zur Gesamtmortalität für die relevante Studienpopulation vor. Keine Studie war darauf ausgelegt, die Gesamtmortalität zu untersuchen, daher wurden für die vorliegende Nutzenbewertung die berichteten Todesfälle herangezogen.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Tabelle 134 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Todesfällen auf Endpunktebene. Auf Endpunktebene wurde für die Ergebnisse ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. Maßgeblich lag dies an einer insgesamt hohen Rate von Patienten, die die Studie vorzeitig abgebrochen hatten. Zudem blieb unklar, wie viele Patienten eine Therapieanpassung erhalten hatten, und damit der dadurch mögliche verzerrende Einfluss. Da Studienabbrecher und Patienten mit Therapieanpassung für die Erfassung von Ereignissen (ohne Therapieanpassung) nicht mehr zur Verfügung standen, kann dies zu relevanten Verzerrungen führen.

Tabelle 134: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Gesamtmortalität (Anakinra)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
990145	niedrig	unklar[a]	nein[b]	ja	ja	hoch[b]
990757	keine Angabe von Ergebnissen					

a: Es fehlt die explizite Information, dass die Endpunkterheber verblindet waren, dies legen jedoch die allgemeinen Aussagen zur Verblindung nahe.
b: Studienabbrecher (Prüfintervention: 30,7 % vs. Kontrolle: 33,8 %) konnten nicht über die gesamte Studiendauer beobachtet werden. Der Anteil von Therapieanpassern und ihr Einfluss auf die Analyse sind unklar.
ITT: Intention-to-Treat

Ergebnisse zur Gesamtmortalität

In Tabelle 135 sind die Ergebnisse zu den Todesfällen dargestellt.

Tabelle 135: Ergebnisse zur Gesamtmortalität (Anakinra)

Studie **Intervention**	**N**[a]	**Todesfälle** **n (%)**
990145 (24 Wochen)		
Anakinra + MTX	*449*	*3 (0,7)*[b]
Placebo + MTX	*450*	*2 (0,4)*[b]
Gruppenunterschied: p-Wert		0,671[c]
990757 (6 Monate)		
Anakinra + MTX	*579*	k. A.
Placebo + MTX	*168*	k. A.

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl ausgewerteter Patienten, relevante Abweichungen von der randomisierten Population werden in separaten Fußnoten vermerkt.
b: einschließlich der Todesfälle der Patienten mit Therapiewechsel
c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [217])
n: Anzahl Todesfälle, k. A.: keine Angabe, MTX: Methotrexat

Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bezogen auf die jeweils verstorbenen Patienten war nicht statistisch signifikant.

Hieraus ergibt sich kein Beleg für einen Schaden von Anakinra hinsichtlich der Gesamtmortalität.

5.4.2.8 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Der Endpunkt unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurde anhand von SUE, Studienabbrüchen wegen UE sowie der Gesamtrate der UE operationalisiert.

Nur für eine der beiden Studien lagen Ergebnisse hierzu vor.

Darüber hinaus wurden als spezielles UE schwerwiegende Infektionen sowie die Gesamtrate der Infektionen für die vorliegende Bewertung herangezogen. Aus beiden Studien lagen Daten für schwerwiegende Infektionen vor, für die Gesamtrate der Infektionen nur aus der Studie 990145.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Tabelle 136 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen auf Endpunktebene. Auf Endpunktebene wurde für die Ergebnisse für beide Studien ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. Ein großer Teil der Patienten hatte die Studie 990145 vorzeitig abgebrochen. Zudem blieb der Anteil von Patienten unklar, die eine Therapieanpassung erhalten hatten und damit der dadurch mögliche verzerrende Einfluss. Für die Studie 990757 wurde eine ergebnisunabhängige Berichterstattung infrage gestellt.

Tabelle 136: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Anakinra)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
990145	niedrig	unklar[a]	unklar[b]	ja	ja	hoch[a, b]
990757	keine Angabe von Ergebnissen					

a: Es fehlt die explizite Information, dass die Endpunkterheber verblindet waren, dies legen jedoch die allgemeinen Aussagen zur Verblindung nahe.
b: Studienabbrecher (Prüfintervention: 30,7 % vs. Kontrolle: 33,8 %) konnten nicht über die gesamte Studiendauer. beobachtet werden. Der Anteil von Therapieanpassern und ihr Einfluss auf die Analyse sind unklar.
ITT: Intention-to-Treat

Ergebnisse zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen

SUE, Abbruch wegen UE, Gesamtrate UE

In Tabelle 137 finden sich die Ergebnisse zu den SUE, zu den Studienabbrüchen wegen UE sowie zur Gesamtrate der UE.

Tabelle 137: Ergebnisse zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Anakinra)

Studie **Intervention**	**N**[a]	**Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis** **n (%)**	**Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse** **n (%)**	**Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis** **n (%)**
990145 (52 Wochen)				
Anakinra + MTX	*449*	*46 (10,2)*	*80 (17,8)*	*422 (94,0)*
Placebo + MTX	*450*	*47 (10,4)*	*71 (15,8)*	*408 (90,7)*
Gruppenunterschied: p-Wert		0,951[b]	0,429[b]	0,069[b]
990757 (6 Monate)				
Anakinra + MTX	*579*	k. A.	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	*168*	k. A.	k. A.	k. A.

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl ausgewerteter Patienten, relevante Abweichungen von der randomisierten Population werden in separaten Fußnoten vermerkt.
b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [217])
k. A.: keine Angabe, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Ereignis

Es zeigte sich jeweils kein statistisch signifikantes Ergebnis für die SUE, Abbrüche wegen UE und der Gesamtrate der UE.

Es ergibt sich jeweils kein Beleg für einen Schaden von Anakinra hinsichtlich SUE, Abbrüche wegen UE und der Gesamtrate der UE.

Infektionen

In Tabelle 138 sind die Ergebnisse zu den schwerwiegenden Infektionen und zur Gesamtrate von Infektionen dargestellt.

Tabelle 138: Ergebnisse zu speziellen unerwünschten Arzneimittelwirkungen – Infektionen (Anakinra)

Studie **Intervention**	**N**[a]	**Patienten mit mindestens einer schwerwiegenden Infektion** **n (%)**	**Patienten mit mindestens einer Infektion** **n (%)**
990145 (24 Wochen)			
Anakinra + MTX	*449*	*9 (2,0)*	*209 (46,5)*
Placebo + MTX	*450*	*12 (2,7)*	*196 (43,6)*
Gruppenunterschied: p-Wert		0,528[b]	0,391[b]
990757 (6 Monate)			
Anakinra + MTX	599	*13* (2,2)[c]	k. A.
Placebo + MTX	172	*0 (0)*	k. A.
Gruppenunterschied: p-Wert		0,052[b]	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl ausgewerteter Patienten, relevante Abweichungen von der randomisierten Population werden in separaten Fußnoten vermerkt.
b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [217])
c: Prozente: eigene Berechnung.
k. A.: keine Angabe, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Ereignis

Abbildung 66 zeigt die Meta-Analyse der Ergebnisse zu den schwerwiegenden Infektionen. Hier zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität ($p < 0,2$), sodass kein gemeinsamer Schätzer berechnet wurde. Es ließ sich kein möglicher Faktor identifizieren, der die Heterogenität erklärt. Die Ergebnisse beider Studien waren nicht statistisch signikant. Für die Gesamtrate der Infektionen lagen nur Ergebnisse aus der Studie 990145 für die relevante Studienpopulation vor. Auch hier zeigte sich ein nicht statistisch signifikantes Ergebnis.

Hieraus ergibt sich kein Beleg für einen Schaden von Anakinra hinsichtlich schwerwiegender Infektionen und der Gesamtrate von Infektionen.

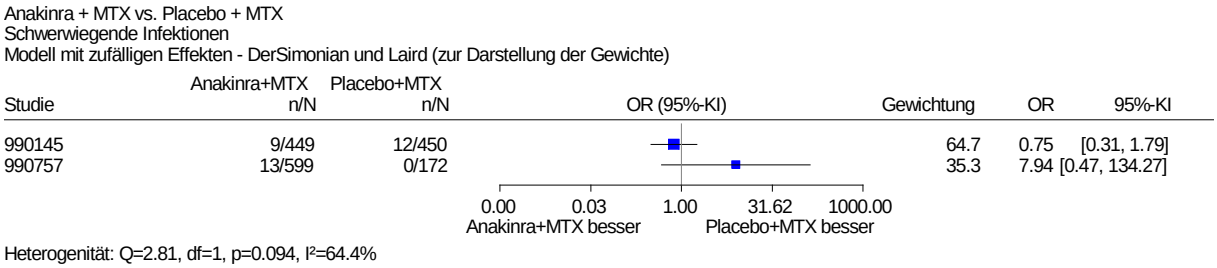


Abbildung 66: Meta-Analyse für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen (Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Infektion) (Anakinra)

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, N: Anzahl Patienten in der Auswertung, OR: Odds Ratio, vs: versus

Zusammenfassung der Ergebnisse zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Es ergibt sich jeweils kein Beleg für einen Schaden von Anakinra hinsichtlich SUE, Abbrüche wegen UE, der Gesamtrate der UE, schwerwiegender Infektionen und der Gesamtrate von Infektionen.

5.4.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Es lagen keine für den vorliegenden Bericht relevanten Subgruppenanalysen, wie in Abschnitt 4.4.4 definiert, vor.

5.4.4 Zusammenfassung der Beleglage: Anakinra

Eine ausführliche Zusammenfassung der Ergebnisse zu Anakinra findet sich in Abschnitt 5.12.

Tabelle 139 fasst zusammen, welche Vergleiche für die Untersuchung von Anakinra + MTX vorlagen, die Anzahl der in den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studien sowie der Patienten.

Tabelle 139: Zusammenfassende Übersicht zu identifizierten Vergleichen, zur Anzahl eingeschlossener Studien und Patienten für Anakinra

Intervention + MTX	Kontrolle + MTX	Anzahl der Studien	Anzahl der Patienten
Anakinra	Placebo	2 (2 publiziert)	1653
MTX: Methotrexat			

Tabelle 140 enthält die Information, für welche der insgesamt in allen Studien identifizierten patientenrelevanten Endpunkte bzw. Operationalisierungen Daten für die vorliegende Nutzenbewertung vorlagen, und auch die Zusammenfassung der Beleglage.

Tabelle 140: Zusammenfassung der Beleglage für Anakinra

Prüfintervention	Remission	Symptomatik der rheumatoiden Arthritis								Strukturelle Gelenkveränderungen	Körperlicher Funktionsstatus	Soziales Funktionsniveau	LQ	Gesamtmortalität	Unerwünschte Arzneimittel-wirkungen				
		Schmerzhafte Gelenke	Geschwollene Gelenke	Schmerz	Globale Einschätzung der KA durch den Patienten	Allgemeine Gesundheit	Morgensteifigkeit	Fatigue	Schlafqualität				SF-36: körperliche Gesundheit / psychische Gesundheit[a]		Schwerwiegende UE	Abbruch UE	UE	Schwerwiegende Infektionen	Infektionen
ANA	-	⇑	⇑	⇔	⇔	-	⇔	-	-	-	⇑	-	⇔ / ⇔	⇔	⇔	⇔	⇔	⇑⇓	⇔

⇑: Hinweis auf einen (Zusatz-)Nutzen oder Hinweis auf einen geringeren Schaden der Prüfintervention
⇔: kein Anhaltspunkt für, Hinweis auf, Beleg für einen (Zusatz-)Nutzen oder geringeren Schaden der Prüfintervention
⇑⇓: kein Anhaltspunkt für, Hinweis auf, Beleg für einen (Zusatz-)Nutzen oder geringeren Schaden der Prüfintervention, heterogenes Ergebnis
-: keine Daten berichtet
ANA: Anakinra, KA: Krankheitsaktivität, LQ: Lebensqualität, SF: Health Survey Short Form, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se)

5.5 Certolizumab pegol

5.5.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

5.5.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In Tabelle 141 bis Tabelle 146 sind die Angaben zum Studiendesign und zum jeweils untersuchten Patientenkollektiv der 2 zu Certolizumab pegol eingeschlossenen Studien dargestellt.

Das Studiendesign beider Studien war sehr ähnlich. Beide Studien waren randomisiert, doppelblind und multizentrisch in Zentren vornehmlich westlicher Industrienationen und Osteuropas durchgeführt. Die relevanten Vergleiche waren placebokontrolliert und alle Patienten erhielten MTX als Kombinationspräparat. Die für den vorliegenden Bericht relevante Anzahl der eingeschlossenen Patienten betrug 592 bzw. 373 (insgesamt: 965).

Beide Studien hatten jeweils 3 Behandlungsarme, von denen jeweils 2 für die vorliegende Nutzenbewertung relevant waren. Die Studien hatten neben der zulassungsgemäßen Dosierung von Certolizumab pegol auch die nicht zulassungsgemäße Fortführung der Gabe von 400 mg verglichen.

Keine der beiden Studien hatte einen patientenrelevanten primären Endpunkt.

Therapieanpassungen nach unzureichendem Ansprechen auf die Intervention waren in beiden Studien ab dem 4. Studienmonat möglich (siehe Tabelle 142). Eine solche Therapieanpassung führte zum Studienabbruch und dem Wechsel in eine offene einarmige Studie mit aktiver Behandlung.

In der Tabelle 143 und Tabelle 144 sind jeweils die relevanten Ein- und Ausschlusskriterien sowie die relevanten Vorbehandlungen zum Studieneinschluss genannt. Die relevanten Ein- und Ausschlusskriterien waren in beiden Studien identisch. Eingeschlossen werden konnten Patienten ab 18 Jahren mit aktiver RA (siehe Komponenten der Krankheitsaktivität) und einer Krankheitsdauer von mindestens 6 Monaten aber höchstens 15 Jahren. Die Studien hatten Patienten ausgeschlossen, die bereits in der Vergangenheit auf TNF-α-Inhibitoren nicht angesprochen hatten, innerhalb von 4 Wochen vor Studienbeginn Kortikosteroide intraartikulär, -venös oder -muskulär und kurz vor Studienbeginn Analgetika erhalten hatten. In beiden Studien waren DMARDs (außer MTX) auszuwaschen.

Tabelle 145 und Tabelle 146 enthalten die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Vor- bzw. Begleitbehandlungen bei Studienbeginn. Das Alter der Patientenpopulationen beider Studien war im Mittel vergleichbar (52 Jahre), der Frauenanteil lag mit über 80 % deutlich über dem der Männer, die mittlere Erkrankungsdauer lag um die 6 Jahre und der Funktionsstatus (gemessen mittels HAQ) lag vergleichbar bei 1,6 bzw. 1,7.

In beiden Studien hatten nahezu 50 % der Patienten die Studie vorzeitig abgebrochen. Unter den Studienabbrechern waren deutlich mehr Patienten der Placebo +MTX-Gruppe. Der Anteil der Patienten, die eine Therapieanpassung erhalten hatten, war in den Studien vergleichbar und lag bei ca. 10 %, wobei sich die Anteile zwischen den Gruppen nicht wesentlich unterschieden.

Die Patienten beider Studien hatten in der Vergangenheit im Durchschnitt bereits 1 bis 2 DMARDs, zumeist allerdings 1 DMARD, eingenommen. Nur ein geringer Anteil der Patienten hatte in der Vergangenheit bereits TNF-α-Inhibitoren eingenommen. Die mittlere wöchentliche MTX-Dosis war in beiden Studien vergleichbar und lag bei ca. 12 und 13 mg. In beiden Studien hatten mehr als die Hälfte der Patienten zu Studienbeginn eine Kortikosteroidtherapie erhalten, ohne jeweils nennenswerte Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Angaben zur Dosierung lagen nicht vor.

In beiden Studien war jeweils dasselbe Zentrum ausgeschlossen, da bei Studiendurchführung Unregelmäßigkeiten aufgefallen waren. Unter diesen Unregelmäßigkeiten fanden sich die Verletzung von Einschlusskriterien, Ersetzung von verstorbenen Patienten durch andere Patienten sowie Dokumentationsfehler. Die Werte der betroffenen Patienten waren weder in die Wirksamkeitsanalysen noch in die Analysen zur Sicherheit eingegangen. Vom Hersteller wurden ausschließlich Sensitivitätsanalysen zu den primären Endpunkten durchgeführt, die für die vorliegende Nutzenbewertung aber nicht als patientenrelevant angesehen werden. In beiden Studien waren von dem Ausschluss jeweils ≤ 2,4 % der Patienten betroffen.

Tabelle 141: Eingeschlossene Studien – Übersicht (Certolizumab pegol)

Studie Bezeichnung	**Studiendesign / Interventionen**	**Zahl der randomisierten Patienten**	**Studien-dauer**[a]	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Relevante Zielkriterien**[b]
CDP870-027 (RAPID 1)	RCT, doppelblind, parallel 1. Certolizumab pegol 400 mg Woche 0, 2, 4, danach 200 mg jede 2. Woche 2. Certolizumab pegol 400 mg jede 2. Woche[c] 3. Placebo Jeweils: ▪ s. c. ▪ + MTX	Gesamtzahl: 992[d] 1. 393 2. 390 3. 199	52 Wochen	*Argentinien, Australien Belgien, Bulgarien, Chile, Estland, Finnland, Frankreich, Israel, Kanada, Kroatien, Lettland, Litauen, Mexiko, Neuseeland, Russland, Serbien, Slowakei, Tschechien, Ukraine, Ungarn, USA* 147 Zentren 2005–2006	**Primäre:** ACR 20 % nach 24 Wochen, radiografische Progression **Sekundäre:** *Remission*, Symptomatik, körperlicher Funktionsstatus, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
CDP870-050 (RAPID 2)	RCT, doppelblind, parallel 1. Certolizumab pegol 400 mg Woche 0, 2, 4, danach 200 mg jede 2. Woche 2. Certolizumab pegol 400 mg jede 2. Woche[c] 3. Placebo Jeweils: ▪ s. c. ▪ + MTX	Gesamtzahl: *634*[e] 1. 246 2. 246 3. 127	24 Wochen	*Bulgarien, Estland, Israel, Kroatien, Lettland, Litauen, Polen, Russland, Serbien, Slowakei, Tschechien, Ukraine, USA* 76 Zentren 2005–2006	**Primäre:** ACR 20 % **Sekundäre:** Remission, Symptomatik, körperlicher Funktionsstatus, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Für die Nutzenbewertung relevante Studiendauer.
b: Extrahierte primäre Zielkriterien beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Extrahierte sekundäre Zielkriterien beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten Parametern für diese Nutzenbewertung.
c: Studienarm / -phase in folgenden Tabellen und in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da außerhalb der Zulassung bzw. nicht den Ein- / Ausschlusskriterien der Nutzenbewertung entsprechend.
d: Für 10 Patienten, die in einem später ausgeschlossenen Zentrum randomisiert wurden, fehlen Angaben zur Verteilung auf die Behandlungsgruppen.
e: Für 15 Patienten, die in einem später ausgeschlossenen Zentrum randomisiert wurden, fehlen Angaben zur Verteilung auf die Behandlungsgruppen.
ACR: American College of Rheumatology, MTX: Methotrexat, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, s. c.: subkutan

Tabelle 142: Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen Studien (Certolizumab pegol)

Studie	**Gruppe / Intervention**[a]	**Mögliche Therapieanpassung**	**Erlaubte Begleitbehandlungen**[b]
CDP870-027 (RAPID 1)	▪ Certolizumab 200 mg + MTX ▪ Placebo + MTX MTX: Beibehalten der Dosis zum Studienanfang (*+ fakultativ: Folsäure)*	definiertes Kriterium: fehlendes Ansprechen gemessen am ACR 20 nach 12 Wochen (bestätigt nach 14 Wochen) Art der Anpassung: Möglichkeit der Teilnahme an einer anderen Studie mit aktiver Behandlung (= „open-label“-Studie)	▪ orale Kortikosteroide (≤ 10 mg Prednison-Äquivalent/Tag) ▪ *intraartikuläre / -muskuläre Kortikosteroide (≤ 80 mg Prednison-Äquivalent/Injektion) zwischen Baseline und Woche 8: 1 Injektion; zwischen Woche 24 und 44: ≤ 2 Injektionen* ▪ NSAIDs inklusive COX2-Inhibitoren*: Dosisanpassungen erlaubt*[c] ▪ Analgetika[d]
CDP870-050 (RAPID 2)	▪ Certolizumab 200 mg + MTX ▪ Placebo + MTX MTX: Beibehalten der Dosis zum Studienanfang *(+ fakultativ: Folsäure)*	definiertes Kriterium: fehlendes Ansprechen gemessen am ACR 20 nach 12 Wochen (bestätigt nach 14 Wochen) Art der Anpassung: Möglichkeit der Teilnahme an einer anderen Studie mit aktiver Behandlung (= „open-label“ Studie)	▪ orale Kortikosteroide: ≤ 10 mg Prednison-Äquivalent/Tag ▪ *intraartikuläre / -muskuläre Kortikosteroide (≤ 80 mg Prednison-Äquivalent/Injektion): zwischen Baseline und Woche 8: 1 Injektion* ▪ NSAIDs inklusive COX2-Inhibitoren[c] ▪ *Analgetika*[d]

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

a: MTX-Dosisanpassungen aufgrund Toxizität wurden in dieser Tabelle nicht explizit dargestellt.
b: Hierunter werden ausschließlich relevante Begleittherapien dargestellt, z. B. Schmerztherapie, entzündungshemmende Medikamente oder Physiotherapie (sofern Daten hierzu vorliegen). Niedrig dosiertes ASS zur kardiovaskulären Prophylaxe wird nicht aufgeführt.
c: Ausschließlich ≥ 14 Wochen vor der nächsten Endpunkterhebung.
d: Nicht erlaubt 24 Stunden vor Endpunkterhebung.

ACR: American College of Rheumatology, ASS: Acetylsalicylsäure, COX: Cyclooxygenase, MTX: Methotrexat, NSAID: nichtsteroidale Entzündungshemmer (non steroidal anti-inflammatory drug)

Tabelle 143: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien (Certolizumab pegol)

Studie	**Einschlusskriterien**[a]	**Ausschlusskriterien**[b]
CDP870-027 (RAPID 1)	▪ Alter: ≥ 18 Jahre ▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987) ▪ Komponenten der Krankheitsaktivität: ▫ ≥ 9 geschwollene Gelenke[c] ▫ ≥ 9 schmerzhafte Gelenke[c] ▫ CRP ≥ 15 mg/L oder BSG ≥ 30 mm/Std ▪ Krankheitsdauer: ≥ 6 Monate, ≤ 15 Jahre	▪ *intraartikuläre, -venöse oder -muskuläre Kortikosteroide innerhalb der letzten 4 Wochen vor Baseline* ▪ *Analgetika innerhalb der letzten 24 Stunden vor Baseline* ▪ Fehlendes Ansprechen auf TNF-α-Inhibitoren in der Vergangenheit
CDP870-050 (RAPID 2)	▪ Alter: ≥ 18 Jahre ▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987) ▪ *Komponenten der Krankheitsaktivität:* ▫ *≥ 9 geschwollene Gelenke*[c], ▫ *≥ 9 schmerzhafte Gelenke*[c], ▫ *CRP ≥ 15 mg/L oder BSG ≥ 30 mm/Std* ▪ Krankheitsdauer: ≥ 6 Monate, ≤ 15 Jahre	▪ *intraartikuläre, -venöse oder -muskuläre Kortikosteroide innerhalb der letzten 4 Wochen vor Baseline* ▪ *Analgetika innerhalb der letzten 24 Stunden vor Baseline* ▪ Fehlendes Ansprechen auf TNF-α-Inhibitoren in der Vergangenheit

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.

a: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Altersbeschränkung, Diagnose, Diagnosesystem und -kriterien, Funktionsklassen, Komponenten der Krankheitsaktivität, sofern vorhanden (wie geschwollene, schmerzhafte Gelenke, Schmerz, CRP usw.), Krankheitsdauer. Beschreibung der relevanten Vorbehandlungen zum Studieneinschluss siehe Tabelle 144

b: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, ausgeschlossene begleitende Schmerztherapien oder entzündungshemmende Therapien. Angaben zum Washout aus den Ausschlusskriterien sind in der Tabelle 144 dargestellt.

c: Anzahl untersuchter Gelenke nicht angegeben.

ACR: American College of Rheumatology, BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP: C-reaktives Protein, TNF: Tumornekrosefaktor

Tabelle 144: Beschreibung der relevanten Vorbehandlungen zum Studieneinschluss (Certolizumab pegol)

Studie	Vorbehandlung (inklusive Washout)
CDP870-027 (RAPID 1)	▪ MTX: ≥ 10 mg/Woche ≥ 6 Monate, stabile Dosis ≥ 2 Monate vor der ersten Studienmedikation ▪ Bei Vorbehandlung mit oralen Kortikosteroiden: stabile Dosis ≥ 28 Tage vor der ersten Studienmedikation (≤ 10 mg Prednison-Äquivalent/Tag) ▪ *NSAID: stabile Dosis innerhalb der letzten 14 Tage vor der ersten Studienmedikation* ▪ Washout: ▫ DMARDs[a] (außer MTX): ≥ 28 Tage vor der ersten Studienmedikation (Leflunomid 6 Monate vor der ersten Studienmedikation *oder Washout mit Cholestyramin ≥ 28 Tage)* ▫ bDMARDs (außer Etanercept, Anakinra): ≥ 6 Monate vor der ersten Studienmedikation ▫ Etanercept und Anakinra: ≥ 3 Monate vor der ersten Studienmedikation
CDP870-050 (RAPID 2)	▪ MTX: ≥ 10 mg/Woche ≥ 6 Monaten, stabile Dosis ≥ 2 Monate vor der ersten Studienmedikation ▪ Bei Vorbehandlung mit oralen Kortikosteroiden: stabile Dosis ≥ 28 Tage vor der ersten Studienmedikation (≤ 10 mg Prednison-Äquivalent/Tag) ▪ NSAID: stabile Dosis innerhalb der letzten 14 Tage vor der ersten Studienmedikation ▪ *Washout:* ▫ *DMARDs[a] (außer MTX): ≥ 28 Tage vor der ersten Studienmedikation (Leflunomid 6 Monate vor der ersten Studienmedikation oder mit Cholestyramin ≥ 28 Tage)* ▫ *bDMARDs (außer Etanercept, Anakinra): ≥ 6 Monate vor der ersten Studienmedikation* ▫ *Etanercept und Anakinra: ≥ 3 Monate vor der ersten Studienmedikation*
Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv:* unpublizierte Studie. a: Hierunter werden verstanden: Sulfasalazin, Azathioprin, Cyclosporin, Hydroxychloroquin, Chloroquin, Penicillamin, Gold, Cyclophosphamid. bDMARD: biotechnologisch hergestellte DMARD, DMARD: Disease-Modifying Antirheumatic Drug, MTX: Methotrexat, NSAID: nichtsteroidale Entzündungshemmer (non steroidal anti-inflammatory drug)	

Tabelle 145: Charakterisierung der Studienpopulationen (Certolizumab pegol)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Alter [Jahre] MW (SD)**	**Geschlecht w / m [%]**	**Erkrankungsdauer [Jahre]**		**Funktionsstatus [HAQ] MW (SD)**	**Studien-abbrecher n (%)**	**Patienten mit Therapieanpassung n (%)**
				MW (SD)	**Median**			
CDP870-027 (RAPID 1)								
Certolizumab + MTX	393[b]	51 (12)	82/18	6,1 (4,2)	*5,0*	1,7 (0,6)	138 (35,1)	*38 (9,7)*
Placebo + MTX	199[b]	52 (11)	84/16	6,2 (4,4)	*5,6*	1,7 (0,6)	156 (78,4)	*21 (10,6)*
CDP870-050 (RAPID 2)								
Certolizumab + MTX	246[c]	52 (11)	84/16	6,1 (4,1)	*5,4*	1,6 (0,6)	72 (29,3)	*27 (11,0)*
Placebo + MTX	127[c]	52 (12)	84/16	5,6 (3,9)	*4,9*	1,6 (0,6)	110 (86,6)	*12 (9,4)*

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

a: Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf andere Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant

b: Anzahl der in die Auswertungen eingeschlossenen Patienten. Bei 10 weiteren randomisierten Patienten eines Zentrums, die nicht ausgewertet wurden, ist unklar, ob und in welche der hier aufgeführten Gruppen sie randomisiert wurden.

c: Anzahl der in die Auswertungen eingeschlossenen Patienten. Bei 15 weiteren randomisierten Patienten eines Zentrums, die nicht ausgewertet wurden, ist unklar, ob und in welche der hier aufgeführten Gruppen sie randomisiert wurden (widersprüchliche Angaben im Studienbericht)

HAQ: Health Assessment Questionnaire, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, n: Anzahl Patienten, SD: Standardabweichung, w / m: weiblich / männlich

Tabelle 146: Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Certolizumab pegol)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Vorbehandlung**		**Begleitbehandlung zu Studienbeginn**		
		Anzahl DMARD[b] **MW (SD)**	**Anzahl Patienten mit TNF-α-Inhibitoren in der Vergangenheit** **n (%)**	**MTX Dosis [mg/Woche]** **MW (SD)**	**Kortikosteroide**	
					n (%)	**Dosis [mg/Tag]** **MW (SD)**
CDP870-027 (RAPID 1) (52 Wochen)						
Certolizumab + MTX	393	1,3 (1,3)	*11 (2,8)*	13,6 (4,3)	*238 (60,6)*	k. A.
Placebo + MTX	199	1,4 (1,4)	*7 (3,5)*	13,4 (4,2)	*115 (57,8)*	k. A.
CDP870-050 (RAPID 2) (24 Wochen)						
Certolizumab + MTX	246	1,2 (1,3)	*9 (3,7)*	12,5 (3,6)	136 (55,3)	k. A.
Placebo + MTX	127	1,2 (1,2)	*6 (4,7)*	12,2 (3,3)	76 (59,8)	k. A.

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

a: Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf andere Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant

b: synthetisch hergestellte DMARDs, sofern nicht anders vermerkt

DMARD: Disease-Modifying Antirheumatic Drug, k. A.: keine Angaben, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, n: Anzahl Patienten mit Kortikosteroidbehandlung, SD: Standardabweichung, TNF: Tumornekrosefaktor

5.5.1.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Um darzustellen, mit welcher Sicherheit sich ein Effekt oder das Fehlen eines Effektes aus einer Studie ableiten lässt, erfolgte eine Bewertung des Verzerrungspotenzials der in den Studien berichteten Ergebnisse. Die Angaben zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene werden in den Abschnitten zu den einzelnen Endpunkten präsentiert.

Ergebnisse zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 147 beinhaltet die Bewertung des Verzerrungspotenzials der 2 eingeschlossenen Studien zu Certolizumab pegol + MTX. Für beide Studien wurde auf Studienebene jeweils ein niedriges Verzerrungspotenzial abgeleitet.

Tabelle 147: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene (Certolizumab pegol)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelndes Personal			
CDP870-027 (RAPID 1)	unklar[a]	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
CDP870-050 (RAPID 2)	unklar[a]	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: Unzureichende Angaben im Studienbericht							

5.5.2 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Für beide eingeschlossenen Studien lagen sowohl Auswertungen durch gemischte Modelle mit Messwiederholungen (Mixed-effects-models-repeated-measurements, MMRM) als auch LOCF-Analysen vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden primär die MMRM-Analysen herangezogen. Die Auswertungen mittels LOCF sind in diesen Fällen ergänzend in Anhang H dargestellt und wurden zur Berechnung von Sensitivitätsanalysen, wie in Abschnitt 4.4.3 beschrieben, herangezogen.

5.5.2.1 Remission

Aus beiden Studien lagen Ergebnisse zum Endpunkt Remission vor. In beiden Studien war die Remission mittels DAS 28 < 2,6 erhoben. Als Remissionskriterium wurde DAS 28 < 2,6 eingesetzt (siehe Anhang E).

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Remission

Tabelle 148 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Anteil der Patienten mit DAS 28 < 2,6 auf Endpunktebene. Für beide Studien wurde für die Ergebnisse ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene abgeleitet.

Tabelle 148: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Remission (Certolizumab pegol)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
CDP870-027 (RAPID 1)	niedrig	ja[a]	ja	ja	ja	niedrig
CDP870-050 (RAPID 2)	niedrig	ja[a]	ja	ja	ja	niedrig

a: Allerdings war das Personal, welches die Blutsenkungsgeschwindigkeit untersucht hat, nicht verblindet. Obwohl dies eine Komponente des DAS 28 ist, führte dies nicht zu „nein“, weil davon auszugehen war, dass diese Messung objektiv genug ist und weitere Komponenten, deren Erhebung verblindet war, in die Berechnung des DAS 28 eingehen.
DAS: Disease Activity Score, ITT: Intention-to-Treat

Ergebnisse zur Remission

In Tabelle 149 sind die Ergebnisse zum Anteil der Patienten mit DAS 28 < 2,6 dargestellt.

Tabelle 149: Ergebnisse zur Remission – DAS 28 (BSG) < 2,6 (Certolizumab pegol)

Studie **Gruppe**	**N[a]**	**Remissionsrate** **n (%)[b]**	**Gruppenunterschied[b]** **Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert**
CDP870-027 (RAPID 1) (52 Wochen)			
Certolizumab + MTX	*393*	*62 (15,9)*	*OR: 12,45[3,84; 40,31]; < 0,001*
Placebo + MTX	*199*	*3 (1,5)*	
CDP870-050 (RAPID 2) (24 Wochen)			
Certolizumab + MTX	*246*	*23* (9,4)	*OR: 12,55 [1,67; 94,27]; 0,014*
Placebo + MTX	*127*	*1* (0,8)	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Zahl der Patienten in Auswertung
b: wenn nicht anders angegeben: LOCF-Auswertung
BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, DAS: Disease Activity Score, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last observation carried forward, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, OR: Odds Ratio

Abbildung 67 zeigt die Meta-Analyse der Ergebnisse zum Anteil der Patienten mit DAS 28 < 2,6. Das Ergebnis dieser Analyse war statistisch signifikant.

Hieraus ergibt sich ein Beleg für einen Nutzen von Certolizumab pegol hinsichtlich der Remission.

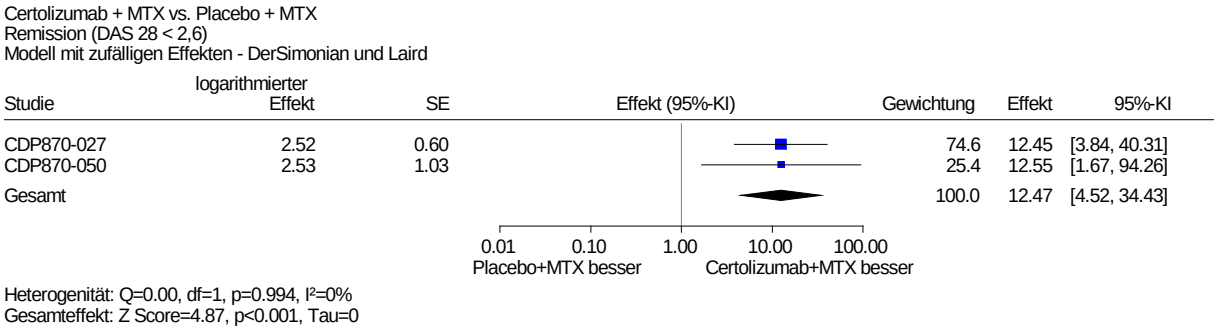


Abbildung 67: Meta-Analyse für den Endpunkt Remission (Certolizumab pegol)

DAS: Disease Activity Score, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, SE: Standardfehler, vs: versus

5.5.2.2 Symptomatik der rheumatoiden Arthritis

5.5.2.2.1 Schmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke

Aus beiden eingeschlossenen Studien lagen Ergebnisse zum Endpunkt der schmerzhaften Gelenke und zum Endpunkt der geschwollenen Gelenke vor. Es wurden jeweils die absoluten Änderungen der Anzahl der schmerzhaften bzw. geschwollenen Gelenke im Vergleich zu Studienbeginn ausgewertet.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schmerzhaften Gelenken, geschwollenen Gelenken

Tabelle 150 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den absoluten Änderungen der Anzahl der schmerzhaften Gelenke und geschwollenen Gelenke auf Endpunktebene. Für beide Studien wurde für die Ergebnisse auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. Dies war jeweils darauf zurückzuführen, dass in der Placebo + MTX-Gruppe deutlich mehr Patienten aufgrund fehlender Wirksamkeit die Studie vorzeitig abgebrochen hatten als in der Certolizumab + MTX-Gruppe. Daher war trotz MMRM-Analyse ein verzerrender Einfluss auf die ITT-Ergebnisse möglich.

Tabelle 150: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte / geschwollene Gelenke (Certolizumab pegol)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunktherheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
CDP870-027 (RAPID 1)	niedrig	ja	unklar[a]	ja	ja	hoch[a]
CDP870-050 (RAPID 2)	niedrig	ja	unklar[b]	ja	ja	hoch[b]

a: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 24,9 %, Kontrolle: 70,9 %; Gruppenunterschied: 46 Prozentpunkte). Ein verzerrender Einfluss auf die ITT-Ergebnisse trotz MMRM-Analyse ist möglich.
b: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 22,0 %, Kontrolle: 84,3 %; Gruppenunterschied: 62,3 Prozentpunkte). Ein verzerrender Einfluss auf die ITT-Ergebnisse trotz MMRM-Analyse ist möglich.
ITT: Intention-to-Treat, MMRM: Mixed linear model repeated measurements

Ergebnisse zu schmerzhaften Gelenken

In Tabelle 151 sind die Ergebnisse zu den absoluten Änderungen der Anzahl der schmerzhaften Gelenke dargestellt.

Tabelle 151: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte Gelenke (Certolizumab pegol)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studien-ende MW (SD)**	**Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b, c] **MW (SE)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[b, d]**;p-Wert**
CDP870-027 (RAPID 1)[e] (52 Wochen)					
Certolizumab + MTX	*393*	*30,75 (12,38)*	k. A.	*−22,6 (0,6)*	*−11,9 [−14,7; −9,1]; < 0,001*
Placebo + MTX	*199*	*29,79 (13,02)*	k. A.	*−10,8 (1,3)*	
CDP870-050 (RAPID 2)[e] (24 Wochen)					
Certolizumab + MTX	*246*	*30,12 (14,45)*	k. A.	*−19,1 (0,8)*	*−12,9 [−16,5; −9,4]; < 0,001*
Placebo + MTX	*127*	*30,41 (13,40)*	k. A.	*−6,2 (1,6)*	

(Fortsetzung)

Tabelle 151: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte Gelenke (Certolizumab pegol (Fortsetzung)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: Auswertung durch gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM), adjustiert nach Region, Behandlung, Zeit und Interaktion von Behandlung und Zeit
c: Negative Änderung bedeutet Verbesserung. Die Ergebnisse aus Studien, in denen positive Änderung als Verbesserung beschrieben wird, sind angepasst (Vorzeichen geändert)
d: Negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Certolizumab pegol + MTX.
e: basierend auf 68 Joint-count
ITT: Intention-to-Treat, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, MMRM: Mixed linear model repeated measurements, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler

Abbildung 32 zeigt die Meta-Analyse der Ergebnisse zu den absoluten Änderungen der Anzahl der schmerzhaften Gelenke. Es zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Certolizumab pegol + MTX. Für beide Studien lag endpunktbezogen ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Hieraus würde sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Certolizumab pegol ergeben.

Das hohe Verzerrungspotenzial war für beide Studien ausschließlich auf die differenziellen Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit zurückzuführen. Somit waren für diese Studien Sensitivitätsanalysen angezeigt, wie in Abschnitt 4.4.3 beschrieben. Abbildung 70 zeigt das Ergebnis dieser auf Basis der LOCF-Ergebnisse (siehe Anhang H, Abbildung 166) durchgeführten Sensitivitätsanalysen. Es zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität ($p < 0,2$), sodass kein gemeinsamer Schätzer berechnet wurde. Ein möglicher erklärender Faktor für die Heterogenität konnte nicht identifiziert werden. Beide Studien zeigten einen gleichgerichteten statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Certolizumab pegol + MTX. Der Effekt beider Studien wurden daher als robust eingestuft.

Es ergibt sich ein Beleg für einen Nutzen von Certolizumab pegol hinsichtlich schmerzhafter Gelenke.

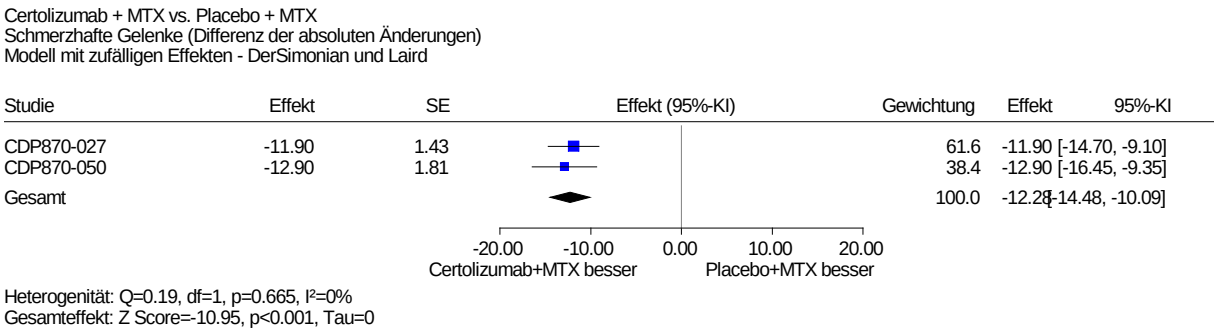


Abbildung 68: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte Gelenke (Certolizumab pegol)

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, SE: Standardfehler, vs: versus

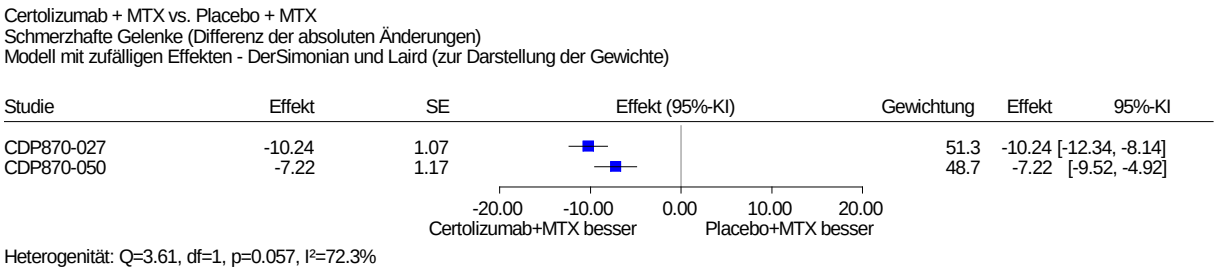


Abbildung 69: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte Gelenke (Certolizumab pegol) – Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der Studienergebnisse mit LOCF-Auswertung zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses differenzieller Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit in den Studien CDP870-027 und CDP870-050

KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, SE: Standardfehler, vs: versus

Ergebnisse zu geschwollenen Gelenken

In Tabelle 152 sind die Ergebnisse zu den absoluten Änderungen der Anzahl der geschwollenen Gelenke dargestellt.

Tabelle 152: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – geschwollene Gelenke (Certolizumab pegol)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studien-ende MW (SD)**	**Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b, c] **MW (SE)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[b, d]**; p-Wert**
CDP870-027 (RAPID 1)[e] (52 Wochen)					
Certolizumab + MTX	*393*	*21,74 (9,88)*	k. A.	*−17,1 (0,4)*	*−9,2 [−11,2; −7,3]; <0,001*
Placebo + MTX	*199*	*21,19 (9,66)*	k. A.	*−7,9 (0,9)*	
CDP870-050 (RAPID 2)[e] (24 Wochen)					
Certolizumab + MTX	*246*	*20,48 (9,57)*	k. A.	*−15,1 (0,6)*	*−10,3 [−12,8; −7,9]; <0,001*
Placebo + MTX	*127*	*21,93 (9,73)*	k. A.	*−4,7 (1,1)*	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b Auswertung durch gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM), adjustiert nach Baseline-Werten sowie Region, Zeit und Interaktion von Behandlung und Zeit
c: Negative Änderung bedeutet Verbesserung. Die Ergebnisse aus Studien, in denen positive Änderung als Verbesserung beschrieben wird, sind angepasst (Vorzeichen geändert).
d: Negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Certolizumab pegol + MTX.
e: basierend auf 66 Joint-count
k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, MMRM: Mixed linear model repeated measurements, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler

Abbildung 70 zeigt die Meta-Analyse der Ergebnisse zu den absoluten Änderungen der Anzahl der geschwollenen Gelenke. Es zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Certolizumab pegol + MTX. Für beide Studien lag endpunktbezogen ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Hieraus würde sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Certolizumab pegol ergeben.

Das hohe Verzerrungspotenzial war für beide Studien ausschließlich auf die differenziellen Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit zurückzuführen. Somit waren für diese Studien Sensitivitätsanalysen angezeigt, wie in Abschnitt 4.4.3 beschrieben. Abbildung 73 zeigt das Ergebnis dieser auf Basis der LOCF-Ergebnisse (siehe Anhang H, Abbildung 167) durchgeführten Sensitivitätsanalysen. Es zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität ($p < 0,2$), sodass kein gemeinsamer Schätzer berechnet wurde. Ein möglicher erklärender Faktor für die Heterogenität konnte nicht identifiziert werden. Beide Studien zeigten einen gleichgerichteten statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Certolizumab pegol + MTX. Der Effekt beider Studien wurden daher als robust eingestuft.

Es ergibt sich ein Beleg für einen Nutzen von Certolizumab pegol hinsichtlich geschwollener Gelenke.

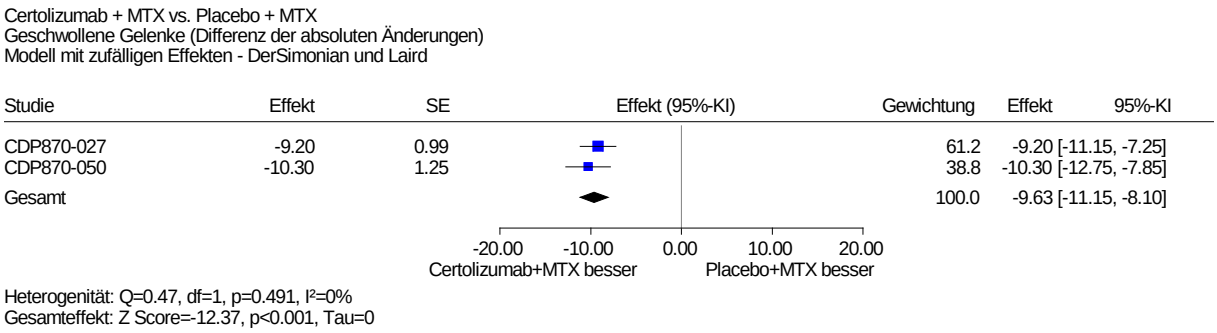


Abbildung 70: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – geschwollene Gelenke (Certolizumab pegol)

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, SE: Standardfehler, vs: versus

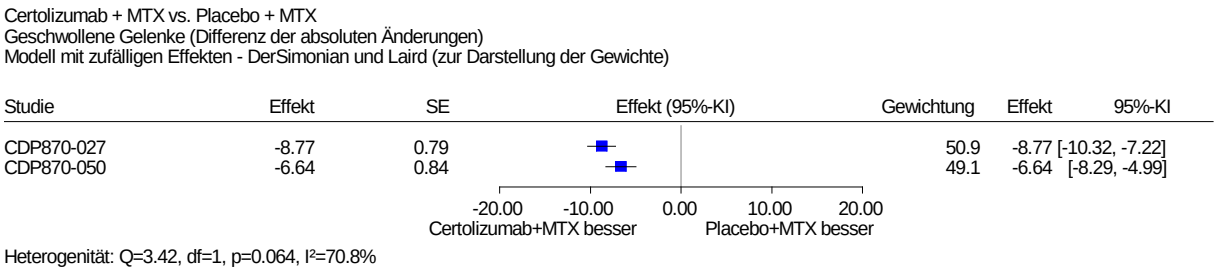


Abbildung 71: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – geschwollene Gelenke (Certolizumab pegol) – Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der Studienergebnisse mit LOCF-Auswertung zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses differenzieller Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit in den Studien CDP870-027 und CDP870-050

KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, SE: Standardfehler, vs: versus

5.5.2.2.2 Schmerz

Für beide Studien lagen Ergebnisse vor. In beiden Studien wurden die absoluten Änderungen des Schmerzes im Vergleich zu Studienbeginn ausgewertet. Die Patienten hatten den Schmerz mittels einer visuellen Analogskala beurteilt (siehe Anhang E).

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Schmerz

Tabelle 153 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den absoluten Änderungen auf der VAS zum Schmerz auf Endpunktebene. Für beide Studien wurde für die Ergebnisse auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. Dies war jeweils darauf zurückzuführen, dass in der Placebo + MTX-Gruppe deutlich mehr Patienten aufgrund fehlender Wirksamkeit die Studie vorzeitig abgebrochen hatten als in der Certolizumab + MTX-Gruppe. Daher war trotz MMRM-Analyse ein verzerrender Einfluss auf die ITT-Ergebnisse möglich.

Tabelle 153: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz (Certolizumab pegol)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
CDP870-027 (RAPID 1)	niedrig	ja	unklar[a]	ja	ja	hoch[a]
CDP870-050 (RAPID 2)	niedrig	ja	unklar[b]	ja	ja	hoch[b]

a: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 24,9 %, Kontrolle: 70,9 %; Gruppenunterschied: 46 Prozentpunkte). Ein verzerrender Einfluss auf die ITT-Ergebnisse trotz MMRM-Analyse ist möglich.
b: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 22,0 %, Kontrolle: 84,3 %; Gruppenunterschied: 62,3 Prozentpunkte). Ein verzerrender Einfluss auf die ITT-Ergebnisse trotz MMRM-Analyse ist möglich.
ITT: Intention-to-Treat, MMRM: Mixed linear model repeated measurements

Ergebnisse zum Schmerz

In Tabelle 154 sind die Ergebnisse zu den absoluten Änderungen auf der VAS zum Schmerz dargestellt.

Tabelle 154: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz – VAS 100 mm (Certolizumab pegol)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studien-ende MW (SD)**	**Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b, c] **MW (SE)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[b, d]**; p-Wert**
CDP870-027 (RAPID 1) (52 Wochen)					
Certolizumab + MTX	*392*	*62,05 (20,01)*	k. A.	*−36,0 (1,2)*	*−17,1 [−22,9; −11,3] ; < 0,001*
Placebo + MTX	*199*	*63,61 (19,88)*	k. A.	*−18,9 (2,7)*	
CDP870-050 (RAPID 2) (24 Wochen)					
Certolizumab + MTX	*246*	*61,84 (19,34)*	k. A.	*−25,7 (1,5)*	*−17,7 [−25,2; −10,2]; < 0,001*
Placebo + MTX	*124*	*59,94 (22,20)*	k. A.	*−8,0 (3,5)*	

(Fortsetzung)

Tabelle 154: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz – VAS 100 mm (Certolizumab pegol) (Fortsetzung)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: Auswertung durch gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM), adjustiert nach Ort des Studienzentrums (geografische Region), Zeit, Baseline-Werten und Interaktion von Behandlung und Zeit
c: Negative Änderung bedeutet Verbesserung. Die Ergebnisse aus Studien, in denen positive Änderung als Verbesserung beschrieben wird, sind angepasst (Vorzeichen geändert).
d: Negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Certolizumab pegol + MTX.
k. A.: keine Angaben,KI: Konfidenzintervall, MMRM: Mixed linear model repeated measurements, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, VAS: visuelle Analogskala

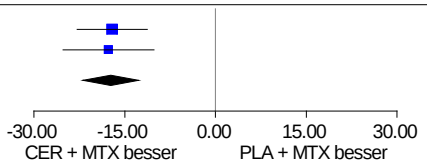
Abbildung 72 zeigt die Meta-Analyse der Ergebnisse zu den absoluten Änderungen auf der VAS zum Schmerz. Es zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Certolizumab pegol + MTX. Da keine skalenspezifisch validierten bzw. etablierten Relevanzkriterien für den Gruppenunterschied oder keine Responderanalysen zu einer validierten bzw. etablierten MID vorlagen, wurde auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) für die Relevanzbewertung zurückgegriffen (siehe Abbildung 73). Das 95 %-KI der SMD lag vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von −0,2. Es wurde daher davon ausgegangen, dass der Effekt nicht in einem sicher irrelevanten Bereich lag. Für beide Studien lag endpunktbezogen ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Hieraus würde sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Certolizumab pegol ergeben.

Das hohe Verzerrungspotenzial war für beide Studien ausschließlich auf die differenziellen Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit zurückzuführen. Somit waren für diese Studien Sensitivitätsanalysen angezeigt, wie in Abschnitt 4.4.3 beschrieben. Abbildung 74 zeigt das Ergebnis dieser auf Basis der LOCF-Ergebnisse (siehe Anhang H, Abbildung 169) durchgeführten Sensitivitätsanalysen. Bei Betrachtung der SMD in Form von Hedges' g für die Relevanzbewertung zeigte sich, dass das 95 %-KI der SMD des Gesamtschätzers vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von −0,2 lag. Der Effekt wurde daher insgesamt als robust eingestuft.

Hieraus ergibt sich ein Beleg für einen Nutzen von Certolizumab pegol hinsichtlich Schmerz.

Certolizumab + MTX vs. Placebo + MTX
Schmerz (VAS 100mm, Differenz der absoluten Änderungen)
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	Effekt	SE	Effekt (95%-KI)	Gewichtung	Effekt	95%-KI
C87027	-17.10	2.96		62.6	-17.10	[-22.90, -11.30]
C87050	-17.70	3.83		37.4	-17.70	[-25.20, -10.20]
Gesamt				100.0	-17.32	[-21.91, -12.74]



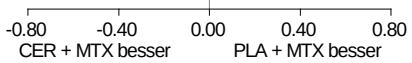
Heterogenität: Q=0.02, df=1, p=0.901, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-7.40, p<0.001, Tau=0

Abbildung 72: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz – VAS 100 mm (Certolizumab pegol)

CER: Certolizumab pegol, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, PLA: Placebo, SE: Standardfehler, VAS: visuelle Analogskala, vs: versus

Certolizumab + MTX vs. Placebo + MTX
Schmerz (VAS 100mm, Differenz der absoluten Änderungen)
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	CER + MTX n	PLA + MTX n	Mittelwert-differenz	gepoolte SD	Hedges' g (95%-KI)	Gewichtung	Hedges' g	95%-KI
C87027	392	199	-17.10	34.00		61.6	-0.50	[-0.68, -0.33]
C87050	246	124	-17.70	34.74		38.4	-0.51	[-0.73, -0.29]
Gesamt						100.0	-0.50	[-0.64, -0.37]



Heterogenität: Q=0.00, df=1, p=0.966, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-7.29, p<0.001, Tau=0

Abbildung 73: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz – VAS 100 mm (Certolizumab pegol)

CER: Certolizumab pegol, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten in der Auswertung, PLA: Placebo, SD: Standardabweichung, VAS: visuelle Analogskala, vs: versus

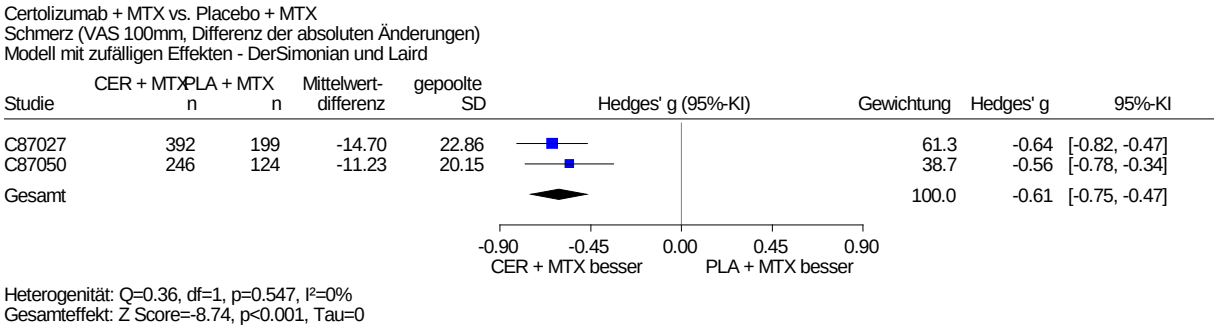


Abbildung 74: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz – VAS 100 mm (Certolizumab pegol) – Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der Studienergebnisse mit LOCF-Auswertung zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses differenzieller Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit in den Studien CDP870-027 und CDP870-050

CER: Certolizumab pegol, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten in der Auswertung, PLA: Placebo, SD: Standardabweichung, VAS: visuelle Analogskala, vs: versus

5.5.2.2.3 Globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten

Für beide Studien lagen Ergebnisse zur globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten vor. In beiden Studien wurden die absoluten Änderungen der globalen Einschätzung im Vergleich zu Studienbeginn ausgewertet. Die Patienten hatten die Krankheitsaktivität global mittels einer visuellen Analogskala eingeschätzt (siehe Anhang E).

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten

Tabelle 155 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den absoluten Änderungen auf der VAS zur globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten auf Endpunktebene. Für beide Studien wurde für die Ergebnisse auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. Dies war jeweils darauf zurückzuführen, dass in der Placebo + MTX-Gruppe deutlich mehr Patienten aufgrund fehlender Wirksamkeit die Studie vorzeitig abgebrochen hatten als in der Certolizumab + MTX-Gruppe. Daher war trotz MMRM-Analyse ein verzerrender Einfluss auf die ITT-Ergebnisse möglich.

Tabelle 155: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (Certolizumab pegol)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
CDP870-027 (RAPID 1)	niedrig	ja	unklar[a]	ja	ja	hoch[a]
CDP870-050 (RAPID 2)	niedrig	ja	unklar[b]	ja	ja	hoch[b]

a: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 24,9 %, Kontrolle: 70,9 %; Gruppenunterschied: 46 Prozentpunkte). Ein verzerrender Einfluss auf die ITT-Ergebnisse trotz MMRM-Analyse ist möglich.
b: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 22,0 %, Kontrolle: 84,3 %; Gruppenunterschied: 62,3 Prozentpunkte). Ein verzerrender Einfluss auf die ITT-Ergebnisse trotz MMRM-Analyse ist möglich.
ITT: Intention-to-Treat, MMRM: Mixed linear model repeated measurements

Ergebnisse zur globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten

In Tabelle 156 sind die Ergebnisse zu den absoluten Änderungen auf der VAS zur globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten dargestellt.

Tabelle 156: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten – VAS 100 mm (Certolizumab pegol)

Studie **Gruppe**	**N[a]**	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studien-ende MW (SD)**	**Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn[b, c] MW (SE)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI][b, d]; p-Wert**
CDP870-027 (RAPID 1) (52 Wochen)					
Certolizumab + MTX	*393*	*63,1 (20,3)*	k. A.	*−36,4 (1,3)*	*−22,4 [−28,6; −16,2]; < 0,001*
Placebo + MTX	*199*	*64,2 (19,6)*	k. A.	*−14,0 (2,9)*	
CDP870-050 (RAPID 2) (24 Wochen)					
Certolizumab + MTX	*246*	*62,5 (20,3)*	k. A.	*−26,7 (1,5)*	*−21,8 [−29,3; −14,2]; < 0,001*
Placebo + MTX	*127*	*59,7 (21,9)*	k. A.	*−4,9 (3,6)*	

(Fortsetzung)

Tabelle 156: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten – VAS 100 mm (Certolizumab pegol) (Fortsetzung)

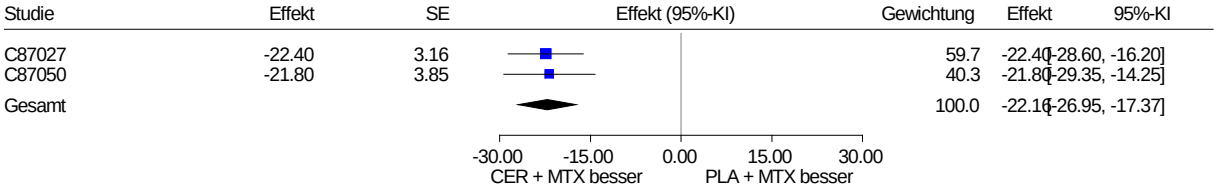
Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: Auswertung durch gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM), adjustiert nach Ort des Studienzentrums (geografische Region), Baseline-Werten und Interaktion von Behandlung und Zeit.
c: Negative Änderung bedeutet Verbesserung. Die Ergebnisse aus Studien, in denen positive Änderung als Verbesserung beschrieben wird, sind angepasst (Vorzeichen geändert).
d: Negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Certolizumab pegol.
k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, MMRM: Mixed linear model repeated measurements, MTX: Methotrexat, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, VAS: visuelle Analogskala

Abbildung 75 zeigt die Meta-Analyse der Ergebnisse zu den absoluten Änderungen auf der VAS zur globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten. Es zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Certolizumab pegol + MTX. Da keine skalenspezifisch validierten bzw. etablierten Relevanzkriterien für den Gruppenunterschied oder keine Responderanalysen zu einer validierten bzw. etablierten MID vorlagen, wurde auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) für die Relevanzbewertung zurückgegriffen (siehe Abbildung 76). Das 95 %-KI der SMD lag vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von −0,2. Es wurde daher davon ausgegangen, dass der Effekt nicht in einem sicher irrelevanten Bereich lag. Beide Studien hatten endpunktbezogen ein hohes Verzerrungspotenzial. Hieraus würde sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Certolizumab pegol ergeben.

Das hohe Verzerrungspotenzial war für beide Studien ausschließlich auf die differenziellen Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit zurückzuführen. Somit waren für diese Studien Sensitivitätsanalysen angezeigt, wie in Abschnitt 4.4.3 beschrieben. Abbildung 83 zeigt das Ergebnis dieser auf Basis der LOCF-Ergebnisse (siehe Anhang H, Abbildung 171) durchgeführten Sensitivitätsanalysen. Bei Betrachtung der SMD in Form von Hedges' g für die Relevanzbewertung zeigte sich, dass das 95 %-KI der SMD des Gesamtschätzers vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von −0,2 lag. Der Effekt wurde daher insgesamt als robust eingestuft.

Hieraus ergibt sich ein Beleg für einen Nutzen von Certolizumab pegol hinsichtlich der globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten.

Certolizumab + MTX vs. Placebo + MTX
Globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (VAS 100mm, Differenz der absoluten Änderungen)
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

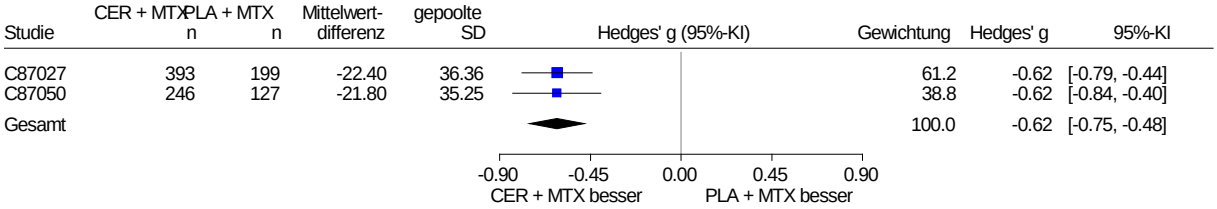


Heterogenität: Q=0.01, df=1, p=0.904, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-9.06, p<0.001, Tau=0

Abbildung 75: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten – VAS 100 mm (Certolizumab pegol)

CER: Certolizumab pegol, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, PLA: Placebo, SE: Standardfehler, VAS: visuelle Analogskala, vs: versus

Certolizumab + MTX vs. Placebo + MTX
Globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (VAS 100mm, Differenz der absoluten Änderungen)
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: Q=0.00, df=1, p=0.990, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-8.86, p<0.001, Tau=0

Abbildung 76: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten – VAS 100 mm (Certolizumab pegol)

CER: Certolizumab pegol, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten in der Auswertung, PLA: Placebo, SD: Standardabweichung, VAS: visuelle Analogskala, vs: versus

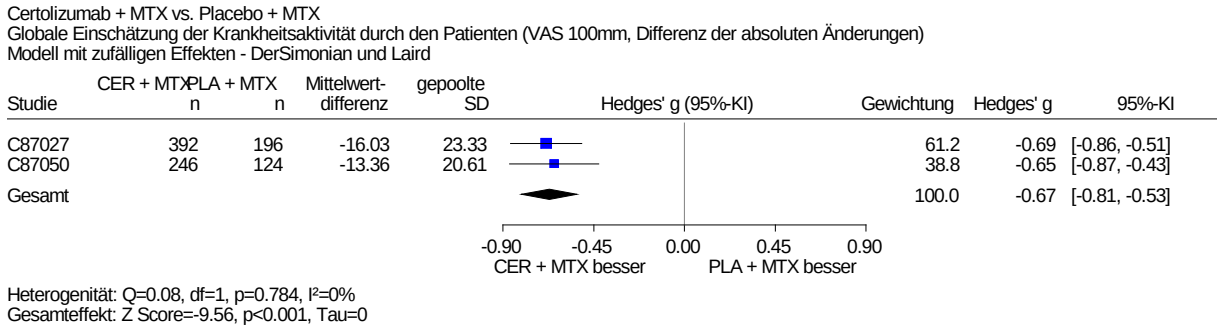


Abbildung 77: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten – VAS 100 mm (Certolizumab pegol) – Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der Studienergebnisse mit LOCF-Auswertung zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses differenzieller Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit in den Studien CDP870-027 und CDP870-050

CER: Certolizumab pegol, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten in der Auswertung, PLA: Placebo, SD: Standardabweichung, VAS: visuelle Analogskala, vs: versus

5.5.2.2.4 Einschätzung der allgemeinen Gesundheit durch den Patienten

Die Einschätzung der allgemeinen Gesundheit durch den Patienten wurde in den für den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studien zu Certolizumab pegol + MTX nicht untersucht.

5.5.2.2.5 Morgensteifigkeit

Aus beiden Studien lagen Ergebnisse zur Dauer der Morgensteifigkeit vor. Die Dauer der Morgensteifigkeit wurde jeweils als absolute Änderung im Vergleich zu Studienbeginn ausgewertet.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Morgensteifigkeit

Tabelle 157 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den absoluten Änderungen der Dauer der Morgensteifigkeit auf Endpunktebene. Für beide Studien wurde auf Endpunktebene für die Ergebnisse ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. Dies war jeweils darauf zurückzuführen, dass in der Placebo + MTX-Gruppe deutlich mehr Patienten aufgrund fehlender Wirksamkeit die Studie vorzeitig abgebrochen hatten als in der Certolizumab + MTX-Gruppe. Daher war trotz MMRM-Analyse ein verzerrender Einfluss auf die ITT-Ergebnisse möglich.

Tabelle 157: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Dauer der Morgensteifigkeit (Certolizumab pegol)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
CDP870-027 (RAPID 1)	niedrig	ja	unklar[a]	ja	ja	hoch[a]
CDP870-050 (RAPID 2)	niedrig	ja	unklar[b]	ja	ja	hoch[b]

a Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 24,9 %, Kontrolle: 70,9 %; Gruppenunterschied: 46 Prozentpunkte). Ein verzerrender Einfluss auf die ITT-Ergebnisse trotz MMRM-Analyse ist möglich.
b: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 22,0 %, Kontrolle: 84,3 %; Gruppenunterschied: 62,3 Prozentpunkte). Ein verzerrender Einfluss auf die ITT-Ergebnisse trotz MMRM-Analyse ist möglich.
ITT: Intention-to-Treat, MMRM: Mixed linear model repeated measurements

Ergebnisse zur Morgensteifigkeit

In Tabelle 158 sind die Ergebnisse zu den absoluten Änderungen der Dauer der Morgensteifigkeit dargestellt.

Tabelle 158: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Dauer der Morgensteifigkeit in Stunden (Certolizumab pegol)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studien-ende MW (SD)**	**Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b, c] **MW (SE)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[b, d]**; p-Wert**
CDP870-027 (RAPID 1) (52 Wochen)					
Certolizumab + MTX	*393*	*2,68 (3,92)*	k. A.	*−1,75 (0,11)*	*−0,74 [−1,18; −0,30]; < 0,001*
Placebo + MTX	*199*	*2,85 (3,93)*	k. A.	*−0,01 (0,20)*	
CDP870-050 (RAPID 2) (24 Wochen)					
Certolizumab + MTX	*246*	*2,56 (2,88)*	k. A.	*−1,77 (0,15)*	*−1,39 [−1,91; −0,88]; < 0,001*
Placebo + MTX	*127*	*3,29 (4,28)*	k. A.	*−0,37 (0,23)*	

(Fortsetzung)

Tabelle 158: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Dauer der Morgensteifigkeit in Stunden (Certolizumab pegol (Fortsetzung

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: Auswertung durch gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM), adjustiert nach Ort des Studienzentrums (geografische Region), Baseline-Werten, Zeit und Interaktion von Behandlung und Zeit.
c: Negative Änderung bedeutet Verbesserung. Die Ergebnisse aus Studien, in denen positive Änderung als Verbesserung beschrieben wird, sind angepasst (Vorzeichen geändert).
d: Negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Certolizumab pegol.
k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, MMRM: Mixed linear model repeated measurements, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler

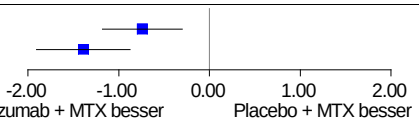
Abbildung 78 zeigt die Meta-Analyse der Ergebnisse zu den absoluten Änderungen der Dauer der Morgensteifigkeit. Es zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität ($p < 0,2$), sodass kein gemeinsamer Schätzer berechnet wurde. Es ließ sich kein Faktor identifizieren, der die Heterogenität hätte erklären können. Die Ergebnisse beider Studien waren gleichgerichtet und statistisch signifikant zugunsten von Certolizumab pegol + MTX. Für beide Studien lag endpunktbezogen ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Hieraus würde sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Certolizumab pegol ergeben.

Das hohe Verzerrungspotenzial war für beide Studien ausschließlich auf die differenziellen Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit zurückzuführen. Somit waren für diese Studien Sensitivitätsanalysen angezeigt, wie in Abschnitt 4.4.3 beschrieben. Abbildung 79 zeigt das Ergebnis dieser auf Basis der LOCF-Ergebnisse (siehe Anhang H, Abbildung 172) durchgeführten Sensitivitätsanalysen. Auch hier zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität ($p < 0,2$), sodass kein gemeinsamer Schätzer berechnet wurde. Nur für die Studie CDP870-050 zeigte ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Cerstolizumab pegol MTX. Auf Basis dieser Analyse würde der Effekt als nicht robust angesehen. Diese Einschätzung war jedoch möglicherweise allein auf die bedeutsame Heterogenität und die Größe des Effekts der Studie CDP870-050 im Vergleich zum Effekt der Studie CDP870-027 zurückzuführen. Der Effekt der Studie CDP870-050 wurde deshalb künstlich verkleinert, sodass keine bedeutsame Heterogenität mehr vorlag. Daraufhin wurde ein Gesamtschätzer berechnet (siehe Abbildung 80). Dies stellt grundsätzlich ein konservatives Vorgehen dar, da der Gesamteffekt dadurch betragsmäßig verkleinert wird. Dadurch konnte davon ausgegangen werden, dass der Gesamtschätzer immer noch statistisch signifikant zugunsten von Certolizumab pegol + MTX liegen würde. Der Effekt wurde daher ingesamt als robust eingestuft.

Hieraus ergibt sich ein Beleg für einen Nutzen von Certolizumab pegol hinsichtlich der Dauer der Morgensteifigkeit.

Certolizumab + MTX vs. Placebo + MTX
Morgensteifigkeit (Dauer in Stunden, Differenz der absoluten Änderungen)
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

Studie	Effekt	SE	Effekt (95%-KI)	Gewichtung	Effekt	95%-KI
C87027	-0.74	0.22		52.2	-0.74	[-1.18, -0.30]
C87050	-1.39	0.26		47.8	-1.39	[-1.91, -0.88]



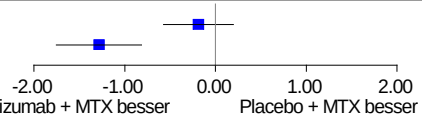
Heterogenität: Q=3.54, df=1, p=0.060, I²=71.7%

Abbildung 78: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Morgensteifigkeit (Certolizumab pegol)

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, SE: Standardfehler, vs: versus

Certolizumab + MTX vs. Placebo + MTX
Morgensteifigkeit (Dauer in Stunden, Differenz der absoluten Änderungen)
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

Studie	Effekt	SE	Effekt (95%-KI)	Gewichtung	Effekt	95%-KI
C87027	-0.19	0.20		50.8	-0.19	[-0.57, 0.20]
C87050	-1.28	0.24		49.2	-1.28	[-1.75, -0.81]



Heterogenität: Q=12.54, df=1, p<0.001, I²=92.0%

Abbildung 79: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Morgensteifigkeit (Certolizumab pegol) – Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der Studienergebnisse mit LOCF-Auswertung zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses differenzieller Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit in den Studien CDP870-027 und CDP870-050

KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, SE: Standardfehler, vs: versus

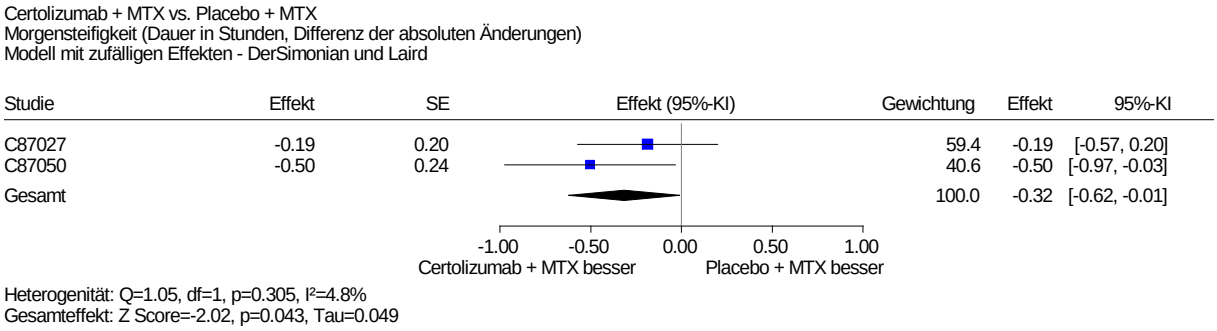


Abbildung 80: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Morgensteifigkeit (Certolizumab pegol) – Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der Studienergebnisse mit LOCF-Auswertung zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses differenzieller Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit in den Studien CDP870-027 und CDP870-050; für die Studie CDP870-050 wurde zusätzlich unterstellt, dass die Mittelwertdifferenz um betragsmäßig 0,78 kleiner war als beobachtet (hypothetische Situation)

KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, SE: Standardfehler, vs: versus

5.5.2.2.6 Fatigue

Für beide Studien lagen Ergebnisse zur Fatigue vor. Die Fatigue wurde als absolute Änderung im Vergleich zu Studienbeginn ausgewertet. Erhoben wurde die Fatigue mittels der Fatigue-Assessment-Skala (FAS) (siehe Anhang E).

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Fatigue

Tabelle 159 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den absoluten Änderungen auf der FAS auf Endpunktebene. Für beide Studien wurde auf Endpunktebene für die Ergebnisse ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. Dies war jeweils darauf zurückzuführen, dass in der Placebo + MTX-Gruppe deutlich mehr Patienten aufgrund fehlender Wirksamkeit die Studie vorzeitig abgebrochen hatten als in der Certolizumab + MTX-Gruppe. Daher war trotz MMRM-Analyse ein verzerrender Einfluss auf die ITT-Ergebnisse möglich.

Tabelle 159: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Fatigue (Certolizumab pegol)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
CDP870-027 (RAPID 1)	niedrig	ja	unklar[a]	ja	ja	hoch[a]
CDP870-050 (RAPID 2)	niedrig	ja	unklar[b]	ja	ja	hoch[b]

a: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 24,9 %, Kontrolle: 70,9 %; Gruppenunterschied: 46 Prozentpunkte). Ein verzerrender Einfluss auf die ITT-Ergebnisse trotz MMRM-Analyse ist möglich.
b: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 22,0 %, Kontrolle: 84,3 %; Gruppenunterschied: 62,3 Prozentpunkte). Ein verzerrender Einfluss auf die ITT-Ergebnisse trotz MMRM-Analyse ist möglich.
ITT: Intention-to-Treat, MMRM: Mixed linear model repeated measurements

Ergebnisse zur Fatigue

In Tabelle 160 sind die Ergebnisse zu den absoluten Änderungen auf der FAS dargestellt.

Tabelle 160: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Fatigue – FAS (Certolizumab pegol)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studien-ende MW (SD)**	**Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b, c] **MW (SE)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[b, d]**; p-Wert**
CDP870-027 (RAPID 1) (52 Wochen)					
Certolizumab + MTX	*393*	*6,4 (2,0)*	k. A.	*−3,11 (0,13)*	*−1,14 [−1,84; −0,45]; 0,001*
Placebo + MTX	*199*	*6,7 (2,0)*	k. A.	*−1,97 (0,33)*	
CDP870-050 (RAPID 2) (24 Wochen)					
Certolizumab + MTX	*246*	*6,7 (1,9)*	k. A.	*−2,42 (0,15)*	*−0,85 [−1,67; −0,03]; 0,041*
Placebo + MTX	*127*	*6,5 (1,8)*	k. A.	*−1,57 (0,39)*	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: Auswertung durch gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM), adjustiert nach Baseline-Werten, Ort des Studienzentrums (geografische Region), Zeit und Interaktion von Zeit und Behandlung.
c. Negative Änderung bedeutet Verbesserung
d: Negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Certolizumab pegol.

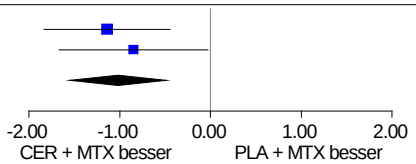
FAS: Fatigue Assessment Scale, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, MMRM: likelihood-based Mixed linear model repeated measurements, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler

Abbildung 81 zeigt die Meta-Analyse der Ergebnisse zu den absoluten Änderungen auf der FAS. Es zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Certolizumab pegol + MTX. Da keine skalenspezifisch validierten bzw. etablierten Relevanzkriterien für den Gruppenunterschied oder keine Responderanalysen zu einer validierten bzw. etablierten MID vorlagen, wurde auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) für die Relevanzbewertung zurückgegriffen (siehe Abbildung 82). Das 95 %-KI der SMD lag nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von −0,2. Es war daher nicht auszuschließen, dass der Effekt möglicherweise in einem irrelevanten Bereich lag. Für beide Studien lag endpunktbezogen ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Zusammenfassend ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen von Certolizumab pegol hinsichtlich Fatigue.

Certolizumab + MTX vs. Placebo + MTX
Fatigue (FAS, Differenz der absoluten Änderungen)
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	Effekt	SE	Effekt (95%-KI)	Gewichtung	Effekt	95%-KI
C87027	-1.14	0.35		58.2	-1.14	[-1.84, -0.44]
C87050	-0.85	0.42		41.8	-0.85	[-1.67, -0.03]
Gesamt				100.0	-1.02	[-1.55, -0.49]



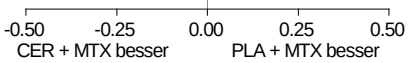
Heterogenität: Q=0.28, df=1, p=0.597, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-3.77, p<0.001, Tau=0

Abbildung 81: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Fatigue – FAS (Certolizumab pegol)

CER: Certolizumab pegol, FAS: Fatigue Assessment Scale, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, PLA: Placebo, SE: Standardfehler, vs: versus

Certolizumab + MTX vs. Placebo + MTX
Fatigue (FAS, Differenz der absoluten Änderungen)
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	CER + MTX n	PLA + MTX n	Mittelwert-differenz	gepoolte SD	Hedges' g (95%-KI)	Gewichtung	Hedges' g	95%-KI
C87027	393	199	-1.14	4.08		61.1	-0.28	[-0.45, -0.11]
C87050	246	127	-0.85	3.83		38.9	-0.22	[-0.44, -0.01]
Gesamt						100.0	-0.26	[-0.39, -0.12]



Heterogenität: Q=0.17, df=1, p=0.680, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-3.76, p<0.001, Tau=0

Abbildung 82: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Fatigue – FAS (Certolizumab pegol)

CER: Certolizumab pegol, FAS: Fatigue Assessment Scale, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten in der Auswertung, PLA: Placebo, SD: Standardabweichung, vs: versus

5.5.2.2.7 Schlafqualität

Schlafqualität wurde in den für den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studien zu Certolizumab pegol + MTX nicht untersucht.

5.5.2.2.8 Zusammenfassung der Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis

Es ergibt sich ein Beleg für einen Nutzen von Certolizumab pegol hinsichtlich der Symptomatik der rheumatoiden Arthritis bezogen auf schmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke, Schmerz, die globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten und die Morgensteifigkeit. Es ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen bezogen auf Fatigue.

5.5.2.3 Strukturelle Gelenkveränderungen

Strukturelle Gelenkveränderungen wurden in den für den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studien zu Certolizumab pegol + MTX nicht untersucht.

5.5.2.4 Körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens

Aus beiden eingeschlossenen Studien lagen Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus vor. Erhoben wurde der körperliche Funktionsstatus in beiden Studien mit dem HAQ-DI (siehe Anhang E). Der körperliche Funktionsstatus wurde jeweils als absolute Änderung im Vergleich zu Studienbeginn ausgewertet.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die Ergebnisse zu den absoluten Änderungen des HAQ-DI ist in Tabelle 161 dargestellt. Für die Ergebnisse aus beiden Studien wurde auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. Dies war jeweils darauf zurückzuführen, dass in der Placebo + MTX-Gruppe deutlich mehr Patienten aufgrund fehlender Wirksamkeit die Studie vorzeitig abgebrochen hatten als in der Certolizumab + MTX-Gruppe. Daher war trotz MMRM-Analyse ein verzerrender Einfluss auf die ITT-Ergebnisse nicht abschätzbar.

Tabelle 161: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: körperlicher Funktionsstatus – Änderungen (Certolizumab pegol)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
CDP870-027 (RAPID 1)	niedrig	ja	unklar[a]	ja	ja	hoch[a]
CDP870-050 (RAPID 2)	niedrig	ja	unklar[b]	ja	ja	hoch[b]

a: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 24,9 %, Kontrolle: 70,9 %; Gruppenunterschied: 46 Prozentpunkte).Ein verzerrender Einfluss auf die ITT-Ergebnisse trotz MMRM-Analyse ist möglich.
b: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 22,0 %, Kontrolle: 84,3 %; Gruppenunterschied: 62,3 Prozentpunkte). Ein verzerrender Einfluss auf die ITT-Ergebnisse trotz MMRM-Analyse ist möglich.
ITT: Intention-to-Treat, MMRM: Mixed linear model repeated measurements

Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus

In Tabelle 162 sind die Ergebnisse zu den absoluten Änderungen des HAQ-DI dargestellt.

Tabelle 162: Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus – Änderungen (Certolizumab pegol)

Studie **Gruppe**	**Skala**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studien-ende MW (SD)**	**Absolute Änderung verglichen zu Studien-beginn**[b, c] **MW (SE)**	**Gruppen-unterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[d]**; p-Wert**
CDP870-027 (RAPID 1) (52 Wochen)						
Certolizumab + MTX	HAQ-DI	*393*	*1,65 (0,61)*	k. A.	*−0,66 (0,03)*	*−0,36 [−0,51; −0,21]; < 0,001*
Placebo + MTX		*199*	*1,68 (0,61)*	k. A.	*−0,30 (0,07)*	
CDP870-050 (RAPID 2) (24 Wochen)						
Certolizumab + MTX	HAQ-DI	*246*	*1,63 (0,58)*	k. A.	*−0,57 (0,03)*	*−0,40 [−0,57; −0,23]; < 0,001*
Placebo + MTX		*127*	*1,57 (0,62)*	k. A.	*−0,17 (0,08)*	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: Auswertung durch gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM), adjustiert nach Baseline-Werten, Ort des Studienzentrums (geografische Region), Zeit und Interaktion von Zeit und Behandlung.
c: Negative Änderung bedeutet Verbesserung. Die Ergebnisse aus Studien, in denen positive Änderung als Verbesserung beschrieben wird, sind angepasst (Vorzeichen geändert).
d: Negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Certolizumab pegol.
HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, MMRM: Mixed linear model repeated measurements, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler

Abbildung 83 zeigt die Meta-Analyse der Ergebnisse zu den absoluten Änderungen des HAQ-DI. Es zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Certolizumab pegol + MTX. Da keine skalenspezifisch validierten bzw. etablierten Relevanzkriterien für den Gruppenunterschied oder keine Responderanalysen zu einer validierten bzw. etablierten MID vorlagen, wurde auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) für die Relevanzbewertung zurückgegriffen (siehe Abbildung 84). Der Gesamtschätzer des 95 %-KI der SMD lag vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von −0,2. Es wurde daher davon ausgegangen, dass der Effekt nicht in einem sicher irrelevanten Bereich lag. Beide Studien hatten endpunktbezogen ein hohes Verzerrungspotenzial. Hieraus würde sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Certolizumab pegol ergeben.

Das hohe Verzerrungspotenzial war für beide Studien ausschließlich auf die differenziellen Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit zurückzuführen. Somit waren für diese Studien Sensitivitätsanalysen angezeigt, wie in Abschnitt 4.4.3 beschrieben. Abbildung 85 zeigt das Ergebnis dieser auf Basis der LOCF-Ergebnisse (siehe Anhang H, Abbildung 176) durchgeführten Sensitivitätsanalysen. Bei Betrachtung der SMD in Form von Hedges' g für

die Relevanzbewertung zeigte sich nur für die Studie CDP870-027, dass das 95 %-KI der SMD des Schätzers vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von −0,2 lag. Auf Basis dieser Analyse würde der Effekt als nicht robust angesehen. Diese Einschätzung war jedoch möglicherweise allein auf die bedeutsame Heterogenität und die Größe des Effekts der Studie CDP870-027 im Vergleich zum Effekt der Studie CDP870-050 zurückzuführen. Der Effekt der Studie CDP870-027 wurde deshalb künstlich verkleinert, sodass keine bedeutsame Heterogenität mehr vorlag. Daraufhin wurde ein Gesamtschätzer berechnet (siehe

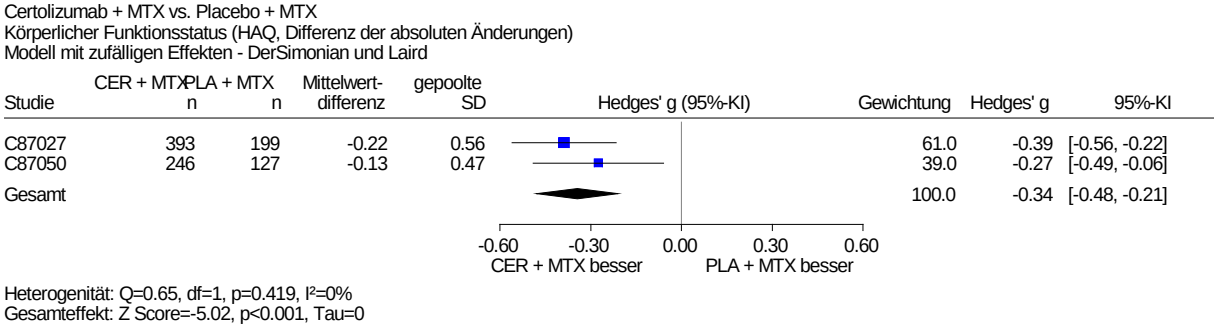


Abbildung 86). Dies stellt grundsätzlich ein konservatives Vorgehen dar, da der Gesamteffekt dadurch betragsmäßig verkleinert wird. Dadurch konnte davon ausgegangen werden, dass dann das 95 %-KI der SMD des Gesamtschätzers immer noch vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von −0,2 liegen würde. Der Effekt dieser Studie wurde daher als robust eingestuft.

Hieraus ergibt sich ein Beleg auf einen Nutzen von Certolizumab pegol hinsichtlich des körperlichen Funktionsstatus.

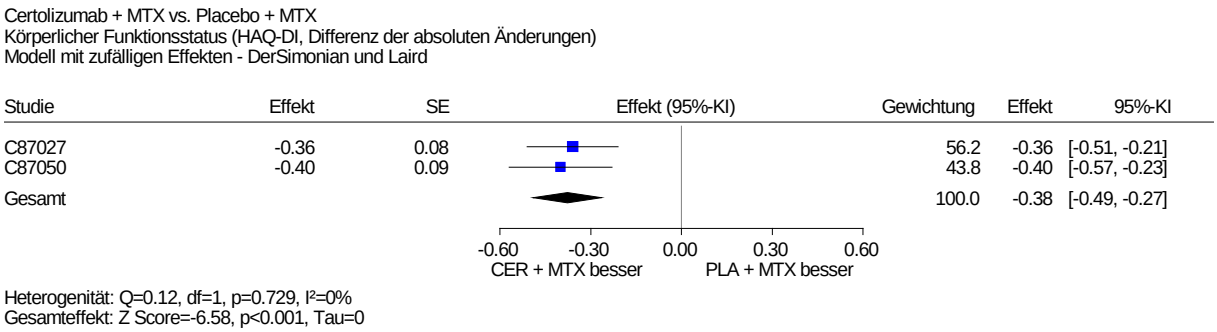


Abbildung 83: Meta-Analyse für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus – HAQ-DI Änderungen (Certolizumab pegol)

CER: Certolizumab pegol, HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, PLA: Placebo, SE: Standardfehler, vs: versus

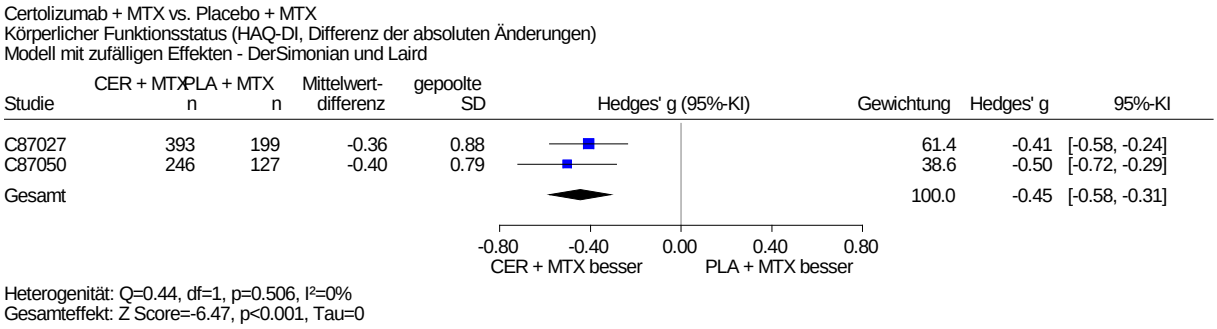


Abbildung 84: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus – HAQ-DI Änderungen (Certolizumab pegol)

CER: Certolizumab pegol, HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten in der Auswertung, PLA: Placebo, SD: Standardabweichung, vs: versus

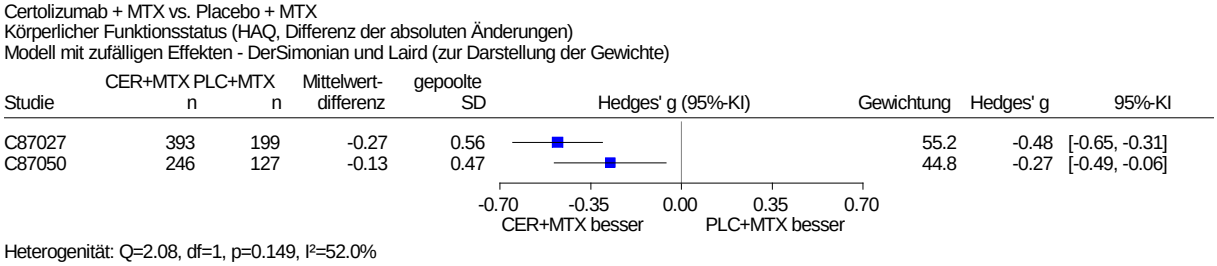


Abbildung 85: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus – HAQ-DI Änderungen (Certolizumab pegol) – Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der Studienergebnisse mit LOCF-Auswertung zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses differenzieller Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit in den Studien CDP870-027 und CDP870-050

CER: Certolizumab pegol, HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten in der Auswertung, PLA: Placebo, SD: Standardabweichung, vs: versus

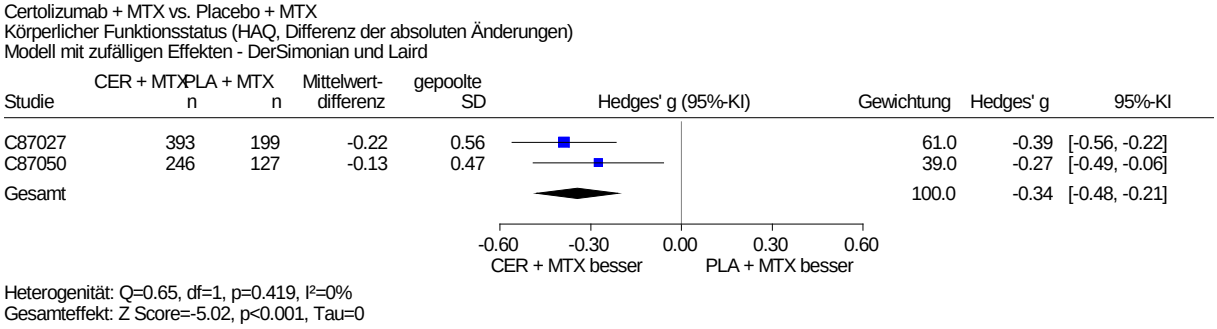


Abbildung 86: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus – Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der Studienergebnisse mit LOCF-Auswertung zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses differenzieller Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit in den Studien CDP870-027 und CDP870-050; für die Studie CDP870-027 wurde zusätzlich unterstellt, dass die Mittelwertdifferenz um betragsmäßig 0,073 kleiner war als beobachtet (hypothetische Situation)

CER: Certolizumab pegol, HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten in der Auswertung, PLA: Placebo, SD: Standardabweichung, vs: versus

5.5.2.5 Soziales Funktionsniveau (Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben)

In beiden Studien fanden sich keine verwertbaren Daten zur Untersuchung des sozialen Funktionsniveaus, die mit ausreichend validierten Messinstrumenten erhoben wurden.

5.5.2.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Aus beiden eingeschlossenen Studien lagen Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Diese wurde jeweils als absolute Änderung im Vergleich zu Studienbeginn ausgewertet. Erhoben wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität in beiden Studien mit dem SF-36 und dem EuroQuol-5D (EQ-5D) (Beschreibung der Instrumente siehe Anhang E). Der EQ-5D wurde ausschließlich bei Europäern eingesetzt.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Die Angaben zum Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene der Ergebnisse zu den absoluten Änderungen auf dem SF-36 sind in Tabelle 163 und auf dem EQ-5D in Tabelle 164 dargestellt. Für beide Studien wurde sowohl für die Ergebnisse des SF-36 als auch des EQ-5D auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. Dies war für die Ergebnisse des SF-36 darauf zurückzuführen, dass in der Placebo + MTX-Gruppe deutlich mehr Patienten aufgrund fehlender Wirksamkeit die Studie vorzeitig abgebrochen hatten als in der Certolizumab + MTX-Gruppe. Daher war trotz MMRM-Analyse ein verzerrender Einfluss auf die ITT-Ergebnisse möglich. Die Ergebnisse des EQ-5D wurden mittels LOCF ausgewertet. Für die Teilpopulation der Europäer fehlte allerdings die Information zur Anzahl der Studienabbrecher, sodass auch der verzerrende Einfluss unklar blieb.

Tabelle 163: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 (Certolizumab pegol)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
CDP870-027 (RAPID 1)	niedrig	ja	unklar[a]	ja	ja	hoch[a]
CDP870-050 (RAPID 2)	niedrig	ja	unklar[b]	ja	ja	hoch[b]

a: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 24,9 %, Kontrolle: 70,9 %; Gruppenunterschied: 46 Prozentpunkte). Ein verzerrender Einfluss auf die ITT-Ergebnisse trotz MMRM-Analyse ist möglich.
b: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 22,0 %, Kontrolle: 84,3 %; Gruppenunterschied: 62,3 Prozentpunkte). Ein verzerrender Einfluss auf die ITT-Ergebnisse trotz MMRM-Analyse ist möglich.
ITT: Intention-to-Treat, MMRM: Mixed linear model repeated measurements, SF: Health Survey Short Form

Tabelle 164: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: gesundheitsbezogene Lebensqualität – EQ-5D (Certolizumab pegol)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
CDP870-027 (RAPID 1)	niedrig	ja	unklar[a]	ja	ja	hoch[a]
CDP870-050 (RAPID 2)	niedrig	ja	unklar[a]	ja	ja	hoch[a]

a: Der EQ-5D wurde ausschließlich bei Europäern eingesetzt. Es blieb unklar, wie hoch der Anteil der durch LOCF ersetzten Werte war.
EQ-5D: EuroQuol-5D, ITT: Intention-to-Treat

Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

SF-36

In Tabelle 165 sind die Ergebnisse zu den absoluten Änderungen auf dem SF-36 dargestellt.

Tabelle 165: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SF-36 (Certolizumab pegol)

Studie **Subskala** **Intervention**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert bei Studien-ende**	**Absolute Änderungen im Vergleich zum Studienanfang (SE)**[b, c]	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[c, d]**; p-Wert**
CDP870-027 (RAPID 1) (52 Wochen)					
Summenscore „körperliche Gesundheit“					
Certolizumab + MTX	*367*	*30,9 (6,5)*	k. A.	*9,15 (0,51)*	*4,18 [1,66; 6,69]; 0,001*
Placebo + MTX	*192*	*30,5 (5,8)*	k. A.	*4,97 (1,18)*	
Summenscore „psychische Gesundheit“					
Certolizumab + MTX	*367*	*40,0 (11,2)*	k. A.	*8,20 (0,66)*	*2,30 [−1,01; 5,62]; 0,173*
Placebo + MTX	*192*	*38,6 (11,4)*	k. A.	*5,90 (1,56)*	
Subskala „körperliche Funktionsfähigkeit“					
Certolizumab + MTX	*374*	*33,4 (21,4)*	k. A.	*19,68 (1,38)*	*12,49 [5,84; 19,13]; < 0,001*
Placebo + MTX	*196*	*32,0 (20,1)*	k. A.	*7,19 (3,11)*	
Subskala „körperliche Rollenfunktion“					
Certolizumab + MTX	*373*	*13,3 (23,7)*	k. A.	*32,23 (2,61)*	*15,64 [2,58; 28,70]; 0,019*
Placebo + MTX	*195*	*11,2 (20,8)*	k. A.	*16,59 (6,14)*	
Subskala „körperliche Schmerzen“					
Certolizumab + MTX	*375*	*30,6 (15,3)*	k. A.	*28,28 (1,31)*	*5,64 [−1,00; 12,28]; 0,096*
Placebo + MTX	*195*	*28,5 (14,7)*	k. A.	*22,64 (3,13)*	
Subskala „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“					
Certolizumab + MTX	*370*	*35,3 (16,5)*	k. A.	*15,96 (1,09)*	*8,70 [3,27; 14,14]; 0,002*
Placebo + MTX	*194*	*34,9 (15,6)*	k. A.	*7,26 (2,56)*	
Subskala „Vitalität“					
Certolizumab + MTX	*375*	*35,8 (18,0)*	k. A.	*18,30 (1,17)*	*3,39 [−2,48; 9,26]; 0,257*
Placebo + MTX	*196*	*32,9 (17,4)*	k. A.	*14,91 (2,76)*	
Subskala „soziale Funktionsfähigkeit“					
Certolizumab + MTX	*375*	*50,9 (23,8)*	k. A.	*23,45 (1,45)*	*10,52 [3,28; 17,76]; 0,004*
Placebo + MTX	*196*	*46,6 (25,2)*	k. A.	*12,93 (3,40)*	
Subskala „emotionale Rollenfunktion“					
Certolizumab + MTX	*372*	*32,4 (39,1)*	k. A.	*30,43 (2,66)*	*15,98 [2,61; 29,36]; 0,019*
Placebo + MTX	*195*	*30,9 (38,7)*	k. A.	*14,44 (6,29)*	
Subskala „psychisches Wohlbefinden“					
Certolizumab + MTX	*375*	*53,8 (20,1)*	k. A.	*13,29 (1,11)*	*1,50 [−4,07; 7,08]; 0,597*
Placebo + MTX	*196*	*52,2 (21,2)*	k. A.	*11,79 (2,62)*	

(Fortsetzung)

Tabelle 165: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SF-36 (Certolizumab pegol (Fortsetzung)

Studie **Subskala** **Intervention**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert bei Studien-ende**	**Absolute Änderungen im Vergleich zum Studienanfang (SE)**[b, c]	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[c, d]**; p-Wert**
CDP870-050 (RAPID 2) (24 Wochen)					
Summenscore „körperliche Gesundheit“					
Certolizumab + MTX	*238*	*30,59 (5,93)*	k. A.	*6,16 (0,63)*	*3,55 [0,31; 6,80]; 0,032*
Placebo + MTX	*123*	*31,07 (6,73)*	k. A.	*2,61 (1,56)*	
Summenscore „psychische Gesundheit“					
Certolizumab + MTX	*238*	*38,62 (10,88)*	k. A.	*7,51 (0,77)*	*−0,24 [−4,22; 3,73]; 0,904*
Placebo + MTX	*123*	*40,09 (11,40)*	k. A.	*7,76 (1,92)*	
Subskala „körperliche Funktionsfähigkeit“					
Certolizumab + MTX	*246*	*30,50 (20,01)*	k. A.	*15,08 (1,65)*	*6,85 [−1,77; 15,48]; 0,119*
Placebo + MTX	*125*	*34,50 (21,39)*	k. A.	*8,23 (4,16)*	
Subskala „körperliche Rollenfunktion“					
Certolizumab + MTX	*244*	*12,30 (24,37)*	k. A.	*24,02 (3,11)*	*1,57 [−16,25; 19,40]; 0,862*
Placebo + MTX	*125*	*16,80 (27,82)*	k. A.	*22,45 (8,63)*	
Subskala „körperliche Schmerzen“					
Certolizumab + MTX	*246*	*29,22 (14,30)*	k. A.	*20,30 (1,52)*	*8,55 [0,12; 16,99]; 0,047*
Placebo + MTX	*125*	*30,82 (16,88)*	k. A.	*11,74 (4,08)*	
Subskala „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“					
Certolizumab + MTX	*244*	*34,72 (15,47)*	k. A.	*12,82 (1,27)*	*4,09 [−2,58; 10,75]; 0,229*
Placebo + MTX	*125*	*34,42 (15,79)*	k. A.	*8,73 (3,21)*	
Subskala „Vitalität“					
Certolizumab + MTX	*246*	*36,00 (17,66)*	k. A.	*14,58 (1,26)*	*2,57 [−4,18; 9,32]; 0,455*
Placebo + MTX	*126*	*36,90 (18,67)*	k. A.	*12,01 (3,26)*	
Subskala „soziale Funktionsfähigkeit“					
Certolizumab + MTX	*246*	*46,24 (23,00)*	k. A.	*19,83 (1,61)*	*8,48 [−0,39; 17,35]; 0,061*
Placebo + MTX	*126*	*48,81 (25,02)*	k. A.	*11,35 (4,29)*	
Subskala „emotionale Rollenfunktion“					
Certolizumab + MTX	*240*	*27,08 (39,32)*	k. A.	*25,79 (3,40)*	*−8,67 [−27,70; 10,35]; 0,371*
Placebo + MTX	*126*	*37,96 (41,61)*	k. A.	*34,46 (9,20)*	
Subskala „psychisches Wohlbefinden“					
Certolizumab + MTX	*246*	*52,09 (18,08)*	k. A.	*12,75 (1,19)*	*2,41 [−3,71; 8,53]; 0,439*
Placebo + MTX	*126*	*53,48 (19,33)*	k. A.	*10,34 (2,95)*	

(Fortsetzung)

Tabelle 165: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SF-36 (Certolizumab pegol (Fortsetzung)

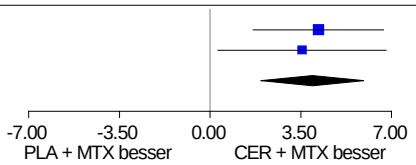
Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: Positive Änderungen bedeuten Verbesserung.
c: Ergebnis aus MMRM-Auswertung, Änderungen adjustiert für Zentrum, Baseline-Werte, Studienwoche und Interaktion von Studienwoche und Behandlung
d: Positive Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Certolizumab pegol + MTX.
k. A.: keine Angabe, KI: Konfidenzintervall, MMRM: Mixed linear model repeated measurements, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, SF. Health Survey Short Form

Abbildung 87 und Abbildung 88 zeigen die Meta-Analysen der Ergebnisse zu den absoluten Änderungen der Summenscores der körperlichen bzw. der psychischen Gesundheit des SF-36. Nur für den Summenscore der körperlichen Gesundheit zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Certolizumab pegol + MTX. Für den Summenscore der psychischen Gesundheit lag ein nicht statistisch signifikantes Ergebnis vor. Da keine skalenspezifisch validierten bzw. etablierten Relevanzkriterien für den Gruppenunterschied oder keine Responderanalysen zu einer validierten bzw. etablierten MID vorlagen, wurde für den Summenscore der körperlichen Gesundheit auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) für die Relevanzbewertung zurückgegriffen (siehe Abbildung 89). Das 95 %-KI der SMD des Gesamtschätzers lag nicht vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Für den Summenscore der psychischen Gesundheit entfiel diese Betrachtung, da das Ergebnis der Meta-Analyse bereits nicht statistisch signifikant war. Beide Studien hatten endpunktbezogen ein hohes Verzerrungspotenzial.

Hieraus ergibt sich für die Teilbereiche körperliche Gesundheit und psychische Gesundheit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mit dem SF-36 jeweils kein Beleg für einen Effekt von Certolizumab pegol.

Certolizumab + MTX vs. Placebo + MTX
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, Summenscore körperliche Gesundheit)
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	Effekt	SE	Effekt (95%-KI)	Gewichtung	Effekt	95%-KI
C87027	4.18	1.28		62.5	4.18	[1.66, 6.70]
C87050	3.55	1.66		37.5	3.55	[0.30, 6.80]
Gesamt				100.0	3.94	[1.96, 5.93]



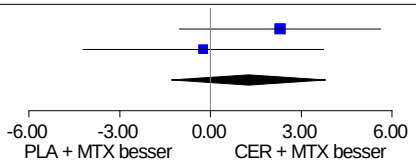
Heterogenität: Q=0.09, df=1, p=0.764, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=3.89, p<0.001, Tau=0

Abbildung 87: Meta-Analyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 – Summenscore körperliche Gesundheit (Certolizumab pegol)

CER: Certolizumab pegol, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, PLA: Placebo, SE: Standardfehler, SF: Health Survey Short Form, vs: versus

Certolizumab + MTX vs. Placebo + MTX
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, Summenscore psychische Gesundheit)
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	Effekt	SE	Effekt (95%-KI)	Gewichtung	Effekt	95%-KI
C87027	2.30	1.69		59.0	2.30	[-1.02, 5.62]
C87050	-0.24	2.03		41.0	-0.24	[-4.22, 3.74]
Gesamt				100.0	1.26	[-1.29, 3.80]



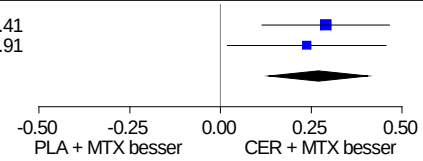
Heterogenität: Q=0.93, df=1, p=0.336, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0.97, p=0.333, Tau=0

Abbildung 88: Meta-Analyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 – Summenscore psychische Gesundheit (Certolizumab pegol)

CER: Certolizumab pegol, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, PLA: Placebo, SE: Standardfehler, SF: Health Survey Short Form, vs: versus

Certolizumab + MTX vs. Placebo + MTX
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, Summenscore körperliche Gesundheit)
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	CER + MTX n	PLA + MTX n	Mittelwert-differenz	gepoolte SD	Hedges' g (95%-KI)	Gewichtung	Hedges' g	95%-KI
C87027	367	192	4.18	14.41		60.8	0.29	[0.11, 0.47]
C87050	238	123	3.55	14.91		39.2	0.24	[0.02, 0.46]
Gesamt						100.0	0.27	[0.13, 0.41]



Heterogenität: Q=0.13, df=1, p=0.715, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=3.86, p<0.001, Tau=0

Abbildung 89: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 – Summenscore körperliche Gesundheit (Certolizumab pegol)

CER: Certolizumab pegol, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten in der Auswertung PLA: Placebo, SD: Standardabweichung, SF: Health Survey Short Form, vs: versus

EQ-5D

In Tabelle 166 sind die Ergebnisse zu den absoluten Änderungen auf dem EQ-5D dargestellt.

Tabelle 166: Ergebnisse zum EQ-5D-VAS 20 cm (Spanne von 0 bis 100) (Certolizumab pegol)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Mittelwert bei Studien-anfang (SD)**	**Mittelwert bei Studienende (SD)**	**Absolute Änderungen im Vergleich zum Studienanfang (SD)**[b, c]	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[d]**; p-Wert**
CDP870-027 (RAPID 1) (52 Wochen)					
Certolizumab + MTX	*247*	*45,0 (18,5)*	*62,6 (21,3)*	*17,5 (23,6)*	14,4 [8,99; 19,81][e]; k.A.
Placebo + MTX	*124*	*45,0 (19,0)*	*47,7 (22,9)*	*3,1 (25,8)*	
CDP870-050 (RAPID 2) (52 Wochen)					
Certolizumab + MTX	*201*	*41,7 (18,2)*	*58,4 (19,0)*	*17,0 (24,8)*	15,4 [9,93; 20,87][e]; k. A.
Placebo + MTX	*104*	*41,5 (19,2)*	*42,6 (20,7)*	*1,6 (22,2)*	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: LOCF-Auswertung der ITT-Population
c: Positive Änderung bedeutet Verbesserung.
d: Positive Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Certolizumab pegol + MTX.
e: eigene Berechnung
EQ-5D: Euro QoL –5D Health State evaluation, ITT: Intention-to-Treat, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, SD: Standard-abweichung; VAS: visuelle Analogskala

Für keine der beiden Studien lagen Ergebnisse zum Single Utility Index des EQ-5D vor. Die in den Studien ausschließlich berichteten Ergebnisse der absoluten Änderungen zu den Einzelfragen sind für die vorliegende Bewertung nicht relevant und finden sich deshalb in Anhang H. Aufgrund der fehlenden Ergebnisse zum Single Utility Index sind die Ergebnisse zum EQ-5D allerdings nicht abschließend einschätzbar.

Hieraus ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen von Certolizumab pegol hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem EQ-5D.

Zusammenfassende Aussage zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Zusammenfassend ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen von Certolizumab pegol hinsichtlich gesundheitsbezogener Lebensqualität.

5.5.2.7 Gesamtmortalität

Für beide Studien wurden Ergebnisse zu diesem Endpunkt für die relevante Studienpopulation beschrieben. Keine Studie war darauf ausgelegt, die Gesamtmortalität zu untersuchen, daher wurden für die vorliegende Nutzenbewertung die berichteten Todesfälle herangezogen.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Tabelle 167 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Todesfällen auf Endpunktebene. Für die Ergebnisse aus beiden Studien wurde auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. Dies war jeweils darauf zurückzuführen, dass bedeutsam mehr Patienten in der Placebo + MTX-Gruppe die Studie aufgrund fehlender Wirksamkeit frühzeitig abgebrochen hatten als Patienten der Certolizumab pegol + MTX-Gruppe. Da diese Patienten für die Erfassung von Ereignissen nicht mehr zur Verfügung standen, kann dies zu relevanten Verzerrungen führen.

Tabelle 167: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Gesamtmortalität (Certolizumab pegol)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
CDP870-027 (RAPID 1)	niedrig	ja	nein[a]	ja	ja	hoch[a]
CDP870-050 (RAPID 2)	niedrig	ja	nein[b]	ja	ja	hoch[b]

a: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 24,9 %, Kontrolle: 70,9 %; Gruppenunterschied: 46 Prozentpunkte).
b: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 22,0 %, Kontrolle: 84,3 %; Gruppenunterschied: 62,3 Prozentpunkte).
ITT: Intention-to-Treat

Ergebnisse zur Gesamtmortalität

In Tabelle 168 sind die Ergebnisse zu den Todesfällen dargestellt.

Tabelle 168: Ergebnisse zur Gesamtmortalität (Certolizumab pegol)

Studie **Intervention**	**N**[a]	**Todesfälle** **n (%)**
CDP870-027 (RAPID 1) (52 Wochen)		
Certolizumab + MTX	*392*	*2 (0,6)*[b]
Placebo + MTX	*199*	*1 (0,5)*[b]
CDP870-050 (RAPID 2) (24 Wochen)		
Certolizumab + MTX	248	1 (0,4)[b]
Placebo + MTX	125	0 (0)[b]

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl ausgewerteter Patienten, relevante Abweichungen von der randomisierten Population werden in separaten Fußnoten vermerkt.
b: einschließlich der Todesfälle der Patienten mit Therapiewechsel
MTX: Methotrexat, n: Anzahl Todesfälle

Abbildung 90 zeigt die Meta-Analyse der Ergebnisse zu den Todesfällen. Als Effektmaß wurde die Risikodifferenz gewählt, um in der Meta-Analyse auch solche Studien adäquat berücksichtigen zu können, in denen in mindestens einem Behandlungsarm keine Todefälle auftraten. Es zeigte sich ein nicht statistisch signifikantes Ergebnis.

Hieraus ergibt sich kein Beleg für einen Schaden von Certolizumab pegol hinsichtlich der Gesamtmortalität.

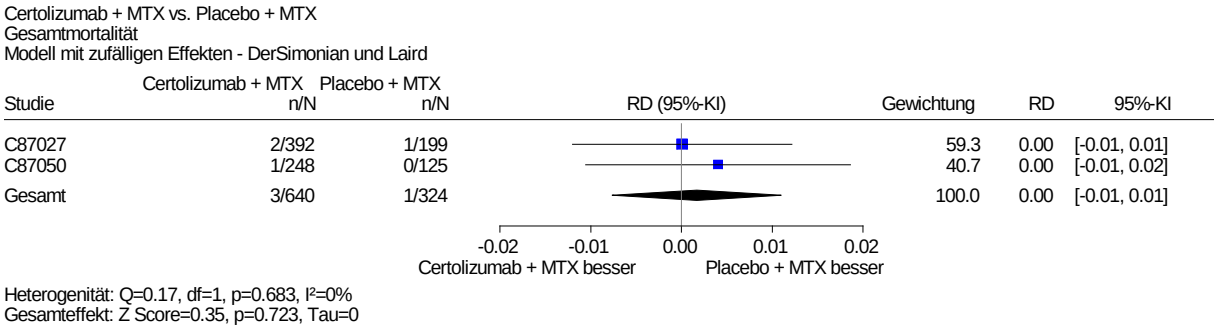


Abbildung 90: Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtmortalität (Certolizumab pegol)

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Todesfälle, N: Anzahl Patienten in der Auswertung, RD: Risikodifferenz, vs: versus

5.5.2.8 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Der Endpunkt unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurde anhand von SUE, Studienabbrüchen wegen UE sowie der Gesamtrate der UE operationalisiert.

Für beide Studien lagen hierzu jeweils Ergebnisse vor.

Darüber hinaus wurden als spezielles UE schwerwiegende Infektionen sowie die Gesamtrate der Infektionen für die vorliegende Bewertung herangezogen. Auch hierzu lagen aus beiden eingeschlossenen Studien Ergebnisse vor.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Tabelle 169 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Endpunkt zu unerwünschten Ereignissen auf Endpunktebene. Für die Ergebnisse aus beiden Studien wurde auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. Dies war jeweils darauf zurückzuführen, dass bedeutsam mehr Patienten in der Placebo + MTX-Gruppe die Studie aufgrund fehlender Wirksamkeit frühzeitig abgebrochen hatten als Patienten der Certolizumab pegol + MTX-Gruppe. Da diese Patienten für die Erfassung von Ereignissen nicht mehr zur Verfügung standen, kann dies zu relevanten Verzerrungen führen.

Tabelle 169: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Certolizumab pegol)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
CDP870-027 (RAPID 1)	niedrig	ja	nein[a]	ja	ja	hoch[a]
CDP870-050 (RAPID 2)	niedrig	ja	nein[b]	ja	ja	hoch[b]

a: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 24,9 %, Kontrolle: 70,9 %; Gruppenunterschied: 46 Prozentpunkte).
b: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 22,0 %, Kontrolle: 84,3 %; Gruppenunterschied: 62,3 Prozentpunkte).
ITT: Intention-to-Treat

Ergebnisse zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen

SUE, Abbruch wegen UE, Gesamtrate UE

In Tabelle 170 finden sich die Ergebnisse zu den SUE, zu den Studienabbrüchen wegen UE sowie zur Gesamtrate der UE.

Tabelle 170: Ergebnisse zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Certolizumab pegol)

Studie **Intervention**	**N**[a]	**Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis** **n (%)**	**Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse** **n (%)**	**Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis** **n (%)**
CDP870-027 (RAPID 1) (52 Wochen)				
Certolizumab + MTX	*392*	*45 (11,5)*	*17 (4,3)*	*293 (74,7)*
Placebo + MTX	*199*	*11 (5,5)*	*3 (1,5)*	*115 (57,8)*
CDP870-050 (RAPID 2) (24 Wochen)				
Certolizumab + MTX	248	18 (7,3)	12 (4,8)	139 (56,0)
Placebo + MTX	125	4 (3,2)	2 (1,6)	66 (52,8)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl ausgewerteter Patienten, relevante Abweichungen von der randomisierten Population werden in separaten Fußnoten vermerkt.
MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Ereignis

Abbildung 91, Abbildung 93 bzw. Abbildung 95 zeigen die Meta-Analysen der Ergebnisse zu den SUE, zu Studienabbrüchen aufgrund von UE bzw. zur Gesamtrate von UE.

Sowohl für die SUE als auch für die Abbrüche aufgrund von UE lag ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Certolizumab pegol + MTX vor. Für beide Endpunkte lag jeweils ein endpunktbezogenes hohes Verzerrungspotenzial vor. Hieraus würde sich jeweils ein Hinweis auf einen Schaden ergeben.

Das hohe Verzerrungspotenzial war für beide Studien ausschließlich auf die differenziellen Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit zurückzuführen. Somit waren für diese Studien zu den SUE und den Studienabbrüchen aufgrund von UE Sensitivitätsanalysen angezeigt, wie in Abschnitt 4.4.3 beschrieben. Abbildung 92 und Abbildung 94 zeigen jeweils das Ergebnis dieser Sensitivitätsanalysen. Die Meta-Analysen zeigen jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied. Die Effekte zu SUE als auch für die Abbrüche aufgrund von UE wurden daher jeweils nicht als robust eingestuft.

Daraus ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen Schaden von Certolizumab pegol.

Für die Gesamtrate der UE (Abbildung 95) zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität ($p < 0,2$), sodass kein gemeinsamer Schätzer berechnet wurde. Es ließ sich kein Faktor identifizieren, der die Heterogenität hätte erklären können. Eine der beiden Studien (C87027) zeigte ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Certolizumab pegol + MTX. Diese hatte ein Gewicht von über 50 % in der Meta-Analyse. Beide Studien hatten auf

Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial. Hieraus würde sich ein Anhaltspunkt für einen Schaden ergeben.

Diese Einschätzung war jedoch möglicherweise allein auf die bedeutsame Heterogenität und die Größe des Effekts der Studie CDP870-027 im Vergleich zum Effekt der Studie CDP870-050 zurückzuführen. Der Effekt der Studie CDP870-027 wurde deshalb durch eine angenommene höhere Anzahl Ereignisse in der Kontrollgruppe künstlich verkleinert, sodass keine bedeutsame Heterogenität mehr vorlag (siehe Abbildung 96). Daraufhin wurde ein Gesamtschätzer berechnet. Dies stellt grundsätzlich ein konservatives Vorgehen dar, da der Gesamteffekt dadurch betragsmäßig verkleinert wird. Es konnte davon ausgegangen werden, dass der Gesamteffekt auch bei einem kleineren Effekt der Studie CDP870-027 noch vorhanden wäre und sich ein statistisch signfikanter Gesamtschätzer zuungunsten von Certolizumab pegol + MTX zeigen würde. Auf eine Sensitivitätsanalyse zur Beurteilung des Einflusses des Verzerrungspotenzials, wie in Abschnitt 4.4.3 beschrieben, wurde verzichtet, da eine solche Analyse den Effekt nicht hätte bestätigen können.

Hieraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Schaden von Certolizumab pegol.

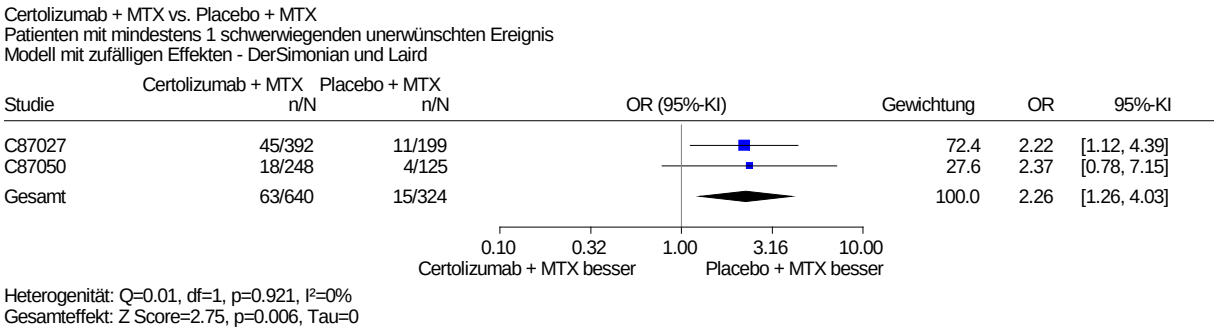
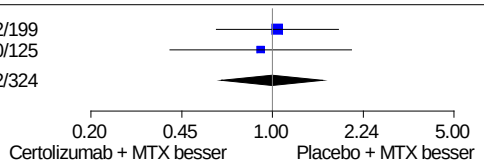


Abbildung 91: Meta-Analyse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden unerwünschten Ereignis) (Certolizumab pegol)

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, N: Anzahl Patienten in der Auswertung, OR: Odds Ratio, vs: versus

Certolizumab + MTX vs. Placebo + MTX
Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden unerwünschten Ereignis
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	Certolizumab + MTX n/N	Placebo + MTX n/N	OR (95%-KI)	Gewichtung	OR	95%-KI
C87027	45/392	22/199		68.9	1.04	[0.61, 1.79]
C87050	18/248	10/125		31.1	0.90	[0.40, 2.01]
Gesamt	63/640	32/324		100.0	1.00	[0.64, 1.56]



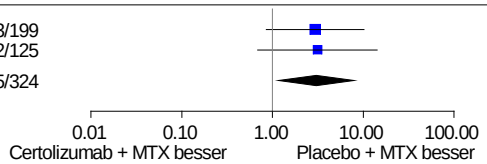
Heterogenität: Q=0.09, df=1, p=0.765, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-0.02, p=0.988, Tau=0

Abbildung 92: Meta-Analyse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden unerwünschten Ereignis) (Certolizumab pegol) – Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses differenzieller Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit in den Studien CDP870-027 und CDP870-050

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, N: Anzahl Patienten in der Auswertung, OR: Odds Ratio, vs: versus

Certolizumab + MTX vs. Placebo + MTX
Abbruch wegen unerwünschtem Ereignis
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	Certolizumab + MTX n/N	Placebo + MTX n/N	OR (95%-KI)	Gewichtung	OR	95%-KI
C87027	17/392	3/199		59.8	2.96	[0.86, 10.23]
C87050	12/248	2/125		40.2	3.13	[0.69, 14.19]
Gesamt	29/640	5/324		100.0	3.03	[1.16, 7.90]



Heterogenität: Q=0.00, df=1, p=0.957, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=2.26, p=0.024, Tau=0

Abbildung 93: Meta-Analyse für den Endpunkt Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Certolizumab pegol)

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, N: Anzahl Patienten in der Auswertung, OR: Odds Ratio, vs: versus

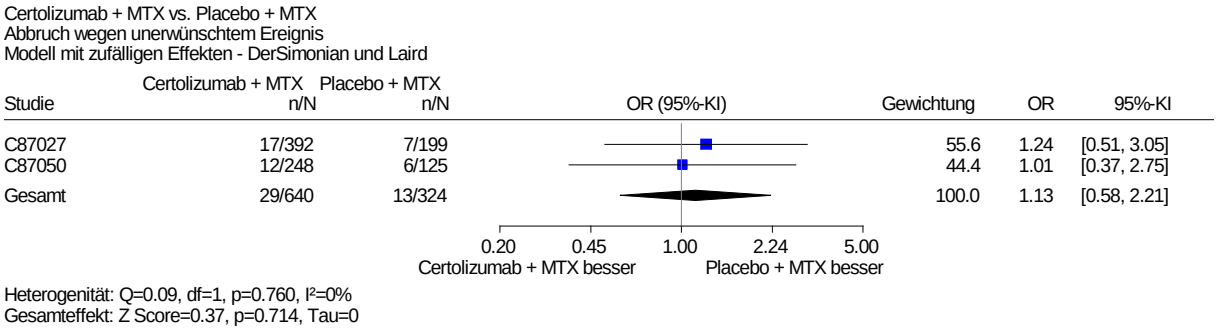


Abbildung 94: Meta-Analyse für den Endpunkt Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Certolizumab pegol) – Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses differenzieller Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit in den Studien CDP870-027 und CDP870-050

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, N: Anzahl Patienten in der Auswertung, OR: Odds Ratio, vs: versus

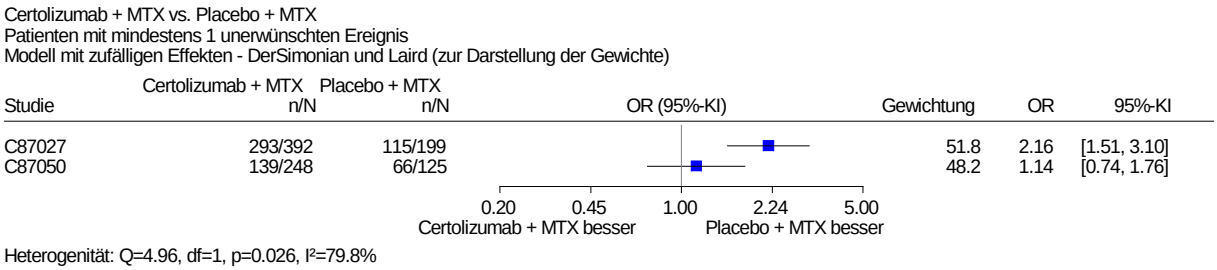


Abbildung 95: Meta-Analyse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (Patienten mit mindestens 1 unerwünschten Ereignis) (Certolizumab pegol)

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, N: Anzahl Patienten in der Auswertung, OR: Odds Ratio, vs: versus

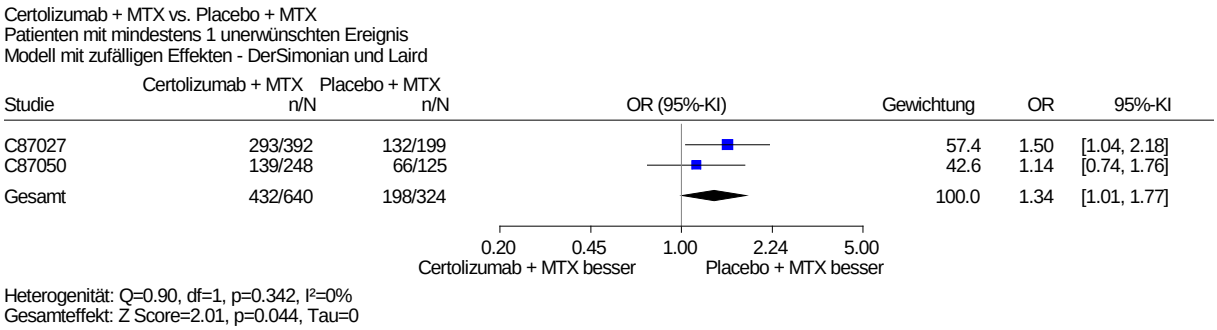


Abbildung 96: Meta-Analyse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (Patienten mit mindestens 1 unerwünschten Ereignis) (Certolizumab pegol) – wobei für die Studie CDP870-027 zusätzliche UE in der Placebo + MTX-Gruppe angenommen wurden (hypothetische Situation)

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, N: Anzahl Patienten in der Auswertung, OR: Odds Ratio, vs: versus

Infektionen

In Tabelle 171 sind die Ergebnisse zu den schwerwiegenden Infektionen und zur Gesamtrate von Infektionen dargestellt.

Tabelle 171: Ergebnisse zu speziellen unerwünschten Arzneimittelwirkungen – Infektionen (Certolizumab pegol)

Studie **Intervention**	**N**[a]	**Patienten mit mindestens einer schwerwiegenden Infektion** **n (%)**	**Patienten mit mindestens einer Infektion** **n (%)**
CDP870-027 (RAPID 1) (52 Wochen)			
Certolizumab + MTX	*392*	*16 (4,1)*	*171 (43,6)*
Placebo + MTX	*199*	*2 (1,0)*	*52 (26,1)*
CDP870-050 (RAPID 2) (24 Wochen)			
Certolizumab + MTX	248	8 (3,2)	69 (27,8)
Placebo + MTX	125	0 (0)	26 (20,8)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

a: Anzahl ausgewerteter Patienten, relevante Abweichungen von der randomisierten Population werden in separaten Fußnoten vermerkt.

MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Ereignis

Abbildung 97 und Abbildung 99 zeigen die Meta-Analysen der Ergebnisse zu den schwerwiegenden Infektionen bzw. der Gesamtrate an Infektionen. Für beide Endpunkte zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Certolizumab pegol + MTX. Hieraus würde sich jeweils ein Hinweis auf einen Schaden ergeben.

Das hohe Verzerrungspotenzial war für beide Studien ausschließlich auf die differenziellen Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit zurückzuführen. Somit waren für diese Studien zu den schwerwiegenden Infektionen und zu der Gesamtrate an Infektionen Sensitivitätsanalysen angezeigt, wie in Abschnitt 4.4.3 beschrieben. Abbildung 98 und Abbildung 100 zeigen jeweils das Ergebnis dieser Sensitivitätsanalysen. Die Meta-Analysen zeigten jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied. Die Effekte zu den schwerwiegenden Infektionen und zu der Gesamtrate an Infektionen wurden daher jeweils nicht als robust eingestuft.

Daraus ergibt sich jeweils ein Hinweis auf einen Schaden von Certolizumab pegol hinsichtlich schwerwiegender Infektionen bzw. der Gesamtrate an Infektionen.

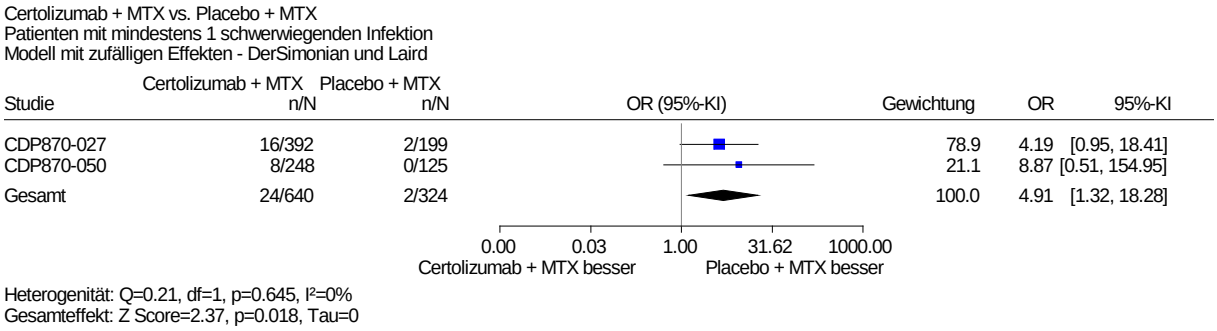


Abbildung 97: Meta-Analyse für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen (Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Infektion) (Certolizumab pegol)

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, N: Anzahl Patienten in der Auswertung, OR: Odds Ratio, vs: versus

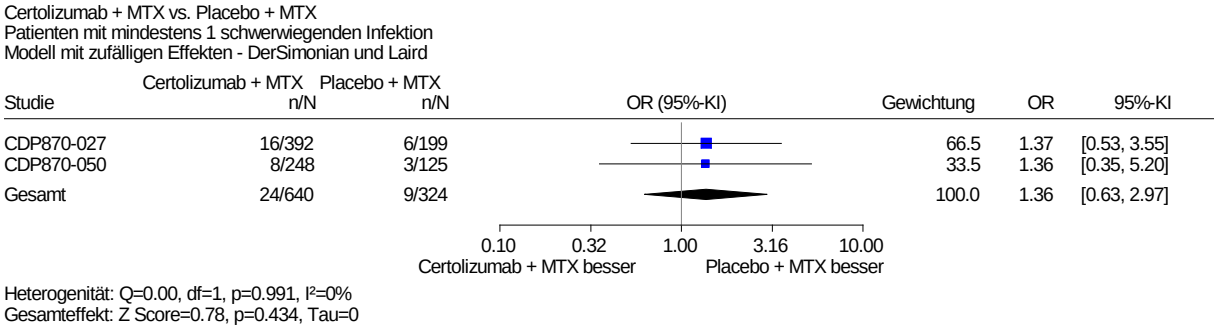


Abbildung 98: Meta-Analyse für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen (Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Infektion) (Certolizumab pegol) – Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses differenzieller Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit in den Studien CDP870-027 und CDP870-050

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, N: Anzahl Patienten in der Auswertung, OR: Odds Ratio, vs: versus

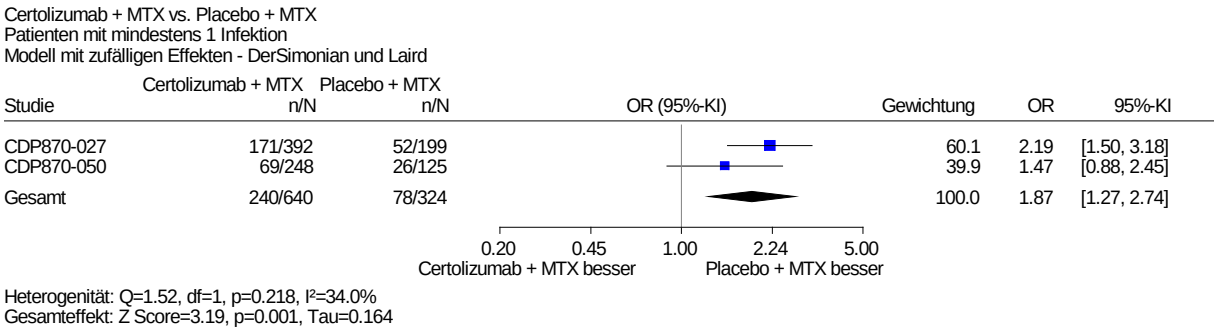


Abbildung 99: Meta-Analyse für den Endpunkt Infektionen (Patienten mit mindestens 1 Infektion) (Certolizumab pegol)

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, N: Anzahl Patienten in der Auswertung, OR: Odds Ratio, vs: versus

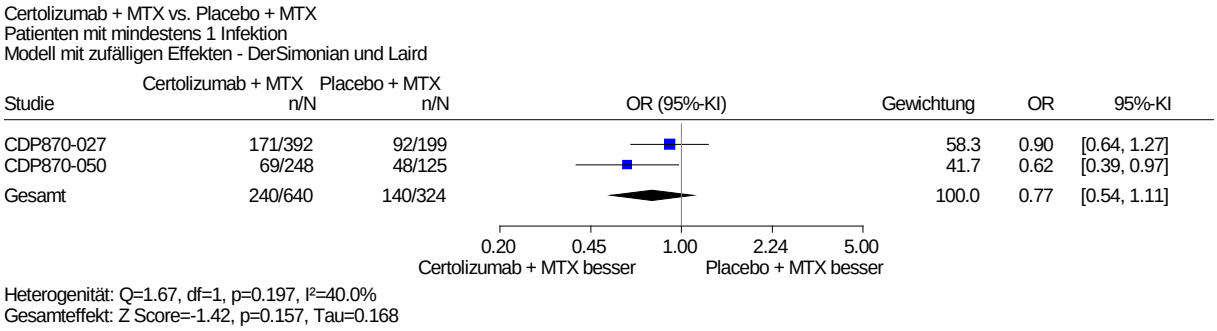


Abbildung 100: Meta-Analyse für den Endpunkt Infektionen (Patienten mit mindestens 1 Infektion) (Certolizumab pegol)) – Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses differenzieller Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit in den Studien CDP870-027 und CDP870-050

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, N: Anzahl Patienten in der Auswertung, OR: Odds Ratio, vs: versus

Zusammenfassung der Ergebnisse zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Es ergibt sich ein Hinweis auf einen Schaden von Certolizumab pegol hinsichtlich der SUE, der Abbrüche wegen UE, Gesamtrate der UE, schwerwiegender Infektionen und der Gesamtrate der Infektionen.

5.5.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Es lagen keine für den vorliegenden Bericht relevanten Subgruppenanalysen, wie in Abschnitt 4.4.4 definiert, vor.

5.5.4 Zusammenfassung der Beleglage: Certolizumab pegol

Eine ausführliche Zusammenfassung der Ergebnisse zu Certolizumab pegol findet sich in Abschnitt 5.12.

Tabelle 172 fasst zusammen, welche Vergleiche für die Untersuchung von Certolizumab pegol vorlagen, die Anzahl der in den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studien sowie der Patienten.

Tabelle 172: Zusammenfassende Übersicht zu identifizierten Vergleichen, zur Anzahl eingeschlossener Studien und Patienten für Certolizumab pegol

Intervention + MTX	Kontrolle + MTX	Anzahl der Studien	Anzahl der Patienten
Certolizumab pegol	Placebo	2 (2 publiziert)	965
MTX: Methotrexat			

Tabelle 173 enthält die Information, für welche der insgesamt in allen Studien identifizierten patientenrelevanten Endpunkte bzw. Operationalisierungen Daten für die vorliegende Nutzenbewertung vorlagen, und auch die Zusammenfassung der Beleglage.

Tabelle 173: Zusammenfassung der Beleglage für Certolizumab pegol

Prüfintervention	Remission	Symptomatik der rheumatoiden Arthritis								Strukturelle Gelenkveränderungen	Körperlicher Funktionsstatus	Soziales Funktionsniveau	LQ		Gesamtmortalität	Unerwünschte Arzneimittel-wirkungen				
		Schmerzhafte Gelenke	Geschwollene Gelenke	Schmerz	Globale Einschätzung der KA durch den Patienten	Allgemeine Gesundheit	Morgensteifigkeit	Fatigue	Schlafqualität				SF-36: körperliche Gesundheit / psychische Gesundheit[a]	EQ-5D		Schwerwiegende UE	Abbruch UE	UE	Schwerwiegende Infektionen	Infektionen
CER	⇑⇑	⇑⇑	⇑⇑	⇑⇑	⇑⇑	-	⇑⇑	⇔	-	-	⇑⇑	-[a]	⇔ / ⇔	⇔[b]	⇔	⇓	⇓	⇓	⇓	⇓

a: nicht mit ausreichend validiertem Messinstrument erhoben
b: Aufgrund fehlender Ergebnisse zum Single Utility Index sind die Ergebnisse zum EQ-5D nicht abschließend einschätzbar.

⇑⇑: Beleg für einen Nutzen oder Beleg für einen geringeren Schaden der Prüfintervention

⇑: Hinweis auf einen Nutzen oder Hinweis auf einen geringeren Schaden der Prüfintervention

⇓: Hinweis auf einen geringeren Nutzen oder Hinweis auf einen Schaden der Prüfintervention

⇘: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Anhaltspunkt für einen höheren Schaden der Prüfintervention

⇔: kein Beleg für einen Nutzen oder geringeren Schaden der Prüfintervention

-: keine Daten berichtet

CER: Certolizumab, EQ-5D: EuroQuol-5D, KA: Krankheitsaktivität, LQ: Lebensqualität, SF: Health Survey Short Form, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se)

5.6 Etanercept

5.6.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

5.6.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In Tabelle 174 bis Tabelle 179 sind die Angaben zum Studiendesign und zum jeweils untersuchten Patientenkollektiv der 2 zu Etanercept eingeschlossenen Studien dargestellt.

Beide Studien waren randomisiert, doppelblind und multizentrisch. Eine Studie wurde ausschließlich in Zentren der USA (16.0014) und eine in Zentren westlicher Industrienationen, Osteuropas und Israel (0881A1-308-EU/AU) durchgeführt. Die relevanten Vergleiche waren jeweils placebokontrolliert und alle Patienten erhielten MTX als Kombinationspräparat. Die für den vorliegenden Bericht relevanten Anzahlen an eingeschlossenen Patienten betrugen 89 bzw. 459 (insgesamt: 548).

Die Studiendauern beider Studien waren mit 6 Monaten (16.0014) und 36 Monaten (0881A1-308-EU/AU) deutlich unterschiedlich. Für die Studie 0881A1-308-EU/AU lagen mehrere Dokumente zum Studienbericht vor, aus denen inkonsistent erscheinende Angaben hervorgingen. Es war beschrieben, dass 2 Studienphasen geplant waren, von denen die erste Phase 1 Jahr dauerte und die 2. Phase von variabler Dauer gewesen sei, aber maximal für einen Patienten bei 36 Monaten liegen sollte. Aus anderen Dokumenten war hervorgegangen, dass die Angabe von 36 Monaten die gesamte Studiendauer (Phase 1 und Phase 2) umfasste (was auch den Ergebnissen zu entnehmen war).

Eine der Studien (0881A1-308-EU/AU) hatte 3 Behandlungsarme, von denen ausschließlich 2 für die vorliegende Nutzenbewertung relevant waren. Die Studie hatte neben der zulassungsgemäßen Gabe von Etanercept + MTX auch die Gabe von Etanercept in Monotherapie untersucht. Diese ist jedoch nur bei einer Unverträglichkeit von MTX zugelassen [27], was in der Studie nicht gegeben war. Diese Situation lag in der Studie nicht vor.

Eine Therapieanpassung nach unzureichendem Ansprechen auf die Intervention war in der Studie 0881A1-308-EU/AU möglich (siehe Tabelle 175). Das dafür definierte Kriterium war nur ungenau als fehlendes Ansprechen gemessen an geschwollenen und schmerzhaften Gelenken ohne weitere Angaben beschrieben. Eine solche Therapieanpassung hatte in einer Dosiseskalation von MTX bestanden.

Für die Studie 0881A1-308-EU/AU waren nach Abschluss der 1-Jahres- und 2-Jahres-Berichte laut Studienbericht geringfüge Anpassungen in den Datenbanken vorgenommen worden. So wurden für die 1-Jahres-Daten Analysen wiederholt, da es in Zentren sogenannte Qualitätsprobleme gegeben habe. Die Analysen hatten konsistente Ergebnisse gezeigt, sodass für die 3-Jahres-Daten keine wiederholten Analysen durchgeführt wurden.

Nur die Studie 16.0014 hatte einen patientenrelevanten primären Endpunkt.

In Tabelle 176 und Tabelle 177 sind jeweils die relevanten Ein- und Ausschlusskriterien sowie die relevanten Vorbehandlungen zum Studieneinschluss genannt. Beide Studien hatten Patienten ab 18 Jahre eingeschlossen mit der Einteilung in ACR-Funktionsklassen von I bis III. In die Studie 0881A1-308-EU/AU konnten sowohl Patienten mit erst kurzer Krankheitsdauer, als auch Patienten mit langer Krankheitsdauer eingeschlossen werden. Für die Studie 16.0014 gab es hierzu keine Angaben. In dieser Studie durften 4 Wochen vor Studienbeginn keine TNF-α-Inhibitoren eingenommen worden sein, für die Studie 0881A1-308-EU/AU war generell deren Einnahme in der Vergangenheit ein Ausschlussgrund. Ansonsten sollten die Patienten der Studie 0881A1-308-EU/AU 4 Wochen vor Studienbeginn keine Kortikosteroide intraartikulär, -venös oder -muskulär erhalten haben. In beiden Studien waren DMARDS (außer MTX) vor Studienbeginn auszuwaschen. In der Studie 16.0014 war für MTX eine stabile Dosis zu erreichen. Ansonsten waren in beiden Studien Kortikosteriode auf eine stabile Dosis einzustellen und in der Studie 0881A1-308-EU/AU auch die NSAIDs.

Tabelle 178 und Tabelle 179 enthalten die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Vor- bzw. Begleitbehandlungen bei Studienbeginn. Das mittlere Alter der Patienten war in den Studien vergleichbar (etwa 50 bzw. 53 Jahre), allerdings unterschied sich das Alter in der Studie 16.0014 um 5 Jahre zwischen den Behandlungsgruppen. In beiden Studien war der Anteil der Frauen mit 73 % und mehr deutlich größer als der Männeranteil und auch hier lag in der Studie 16.0014 ein größerer Unterschied vor. Die mittlere Krankheitsdauer war in der Studie 0881A1-308-EU/AU nur ungefähr halb so lang wie in der Studie 16.0014. Gleichzeitig war der körperliche Funktionsstatus der Patienten der Studie 0881A1-308-EU/AU etwas schlecher als der der Patienten der Studie 16.0014.

In beiden Studien hatten deutlich mehr Patienten der Placebo + MTX-Gruppe die Studie vorzeitig abgebrochen. Eine Angabe zum Anteil der Patienten, der in der Studie 0881A1-308-EU/AU eine Therapieanpassung erhalten hatte, fehlte.

Die Patienten beider Studien hatten in der Vergangenheit bereits im Mittel 2 bis 3 DMARDs erhalten. Die mittlere wöchentliche MTX-Dosis war in der Studie 16.0014 nur geringfügig höher als in der Studie 0881A1-308-EU/AU. Keine Patienten hatten jeweils in der Vergangenheit TNF-α-Inhibitoren erhalten, da diese entweder noch nicht zugelassen waren oder einen Ausschlussgrund der Studie darstellen. In beiden Studien hatten über die Hälfte der Patienten begleitend eine Kortikosteroidtherapie erhalten. Allerdings erhielten eine solche Begleittherapie in der Studie 16.0014 bedeutsam mehr Patienten der Placebo + MTX-Gruppe. Die mittlere Dosierung war nur für diese Studie angegeben und zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar.

Tabelle 174: Eingeschlossene Studien – Übersicht (Etanercept)

Studie	**Studiendesign / Interventionen**	**Zahl der randomisierten Patienten**	**Studien-dauer**[a]	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Relevante Zielkriterien**[b]
16.0014	RCT, doppelblind, parallel 1. Etanercept 2 x 25 mg/Woche 2. Placebo Jeweils: ▪ s. c. ▪ + MTX	Gesamtzahl: 89 1. 59 2. 30	6 Monate	*USA* *7 Zentren* *1997–1998*	***Primäre:*** *unerwünschte Ereignisse,* ACR 20 % ***Sekundäre:*** Symptomatik, *körperlicher Funktionsstatus*
0881A1-308-EU/AU (TEMPO)	RCT, doppelblind, parallel 1. Etanercept 2 x 25 mg/Woche + MTX 2. Etanercept 2 x 25 mg/Woche[c] 3. Placebo + MTX Jeweils: s. c.	Gesamtzahl: 686[d] 1. 231 2. 223 3. 228	36 Monate	*Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Großbritannien, Israel, Italien, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Schweden, Spanien, Tschechien* *92 Zentren* *2000–2004*	**Primäre:** ACR-N nach 24 Wochen, radiografische Progression nach einem Jahr **Sekundäre:** Remission, Symptomatik, körperlicher Funktionsstatus, *soziales Funktionsniveau (Teilhabe am beruflichen Leben),* Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Für die Nutzenbewertung relevante Studiendauer.
b: Extrahierte primäre Zielkriterien beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Extrahierte sekundäre Zielkriterien beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten Parametern für diese Nutzenbewertung.
c: Studienarm / -phase in folgenden Tabellen und in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da außerhalb der Zulassung bzw. nicht den Ein- / Ausschluss-kriterien der Nutzenbewertung entsprechend.
d: 4 Patienten wurden randomisiert, aber nicht behandelt, deren Zuteilung wurde nicht berichtet.
ACR: American College of Rheumatology, MTX: Methotrexat, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, s. c.: subkutan

Tabelle 175: Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen Studien (Etanercept)

Studie	Gruppe / Intervention[a]	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen[b]
16.0014	▪ *Etanercept 2 x 25 mg + MTX* ▪ *Placebo + MTX* *MTX: Beibehalten der Dosis zum Studienanfang (+ Fol- oder Folinsäure)*	nicht zutreffend	▪ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (≤ 10 mg Prednison-Äquivalent/Tag) ▪ NSAIDs: stabile Dosis
0881A1-308-EU/AU (TEMPO)	▪ Etanercept 2 x 25 mg + MTX ▪ Placebo + MTX MTX: 7,5–20 mg/Woche (siehe „mögliche Therapieanpassung“) (+ Folsäure *oder Vitamin-Präparate mit ≤ 1 mg Folsäure/Tag)*	definiertes Kriterium: ungenügendes Ansprechen (SJC, TJC)[c] Art der Anpassung: *Möglichkeit der MTX-Dosiserhöhung nach 4 Wochen auf 15 mg/Woche, nach 8 Wochen auf 20 mg/Woche*	▪ *orale Kortikosteroide: stabile Dosis bis einschließlich Woche 24, danach Dosisreduktion bzw. -anpassungen möglich bei Ansprechen (generell: ≤ 10 mg Prednison-Äquivalent/Tag)* ▪ *parenterale, intraartikuläre Kortikosteroide oder Kortikoidgabe in gelenknahe Strukturen nach Woche 24 bis zu 2 Injektionen im Abstand von 8 Wochen[d], nach 104: parenterale Injektionen alle 8 Wochen (generell: ≤ 40 mg Prednison-Äquivalent/Injektion)* ▪ *NSAIDs: stabile Dosis bis einschließlich Woche 24, danach Dosisanpassungen erlaubt* ▪ *weitere Analgetika[e]* ▪ *Physiotherapie, sofern bereits vor der Studie begonnen*

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: MTX-Dosisanpassungen aufgrund Toxizität wurden in dieser Tabelle nicht explizit dargestellt.
b: Hierunter werden ausschließlich relevante Begleittherapien dargestellt, z. B. Schmerztherapie, entzündungshemmende Medikamente oder Physiotherapie (sofern Daten hierzu vorliegen). Niedrig dosiertes ASS zur kardiovaskulären Prophylaxe wird nicht aufgeführt.
c: ohne nähere Beschreibung
d: Nicht erlaubt 24 Stunden vor Gelenkuntersuchung und generell keine Injektionen in Gelenke der Hand, das Handgelenk selbst, Gelenke des Fußes innerhalb des ersten Studienperiode.
e: nicht erlaubt am Tag der Endpunkterhebung (bis diese abgeschlossen war).
ASS: Acetylsalicylsäure, MTX: Methotrexat, NSAID: nichtsteroidale Entzündungshemmer (non steroidal anti-inflammatory drug), SJC: swollen joint count (Anzahl geschwollener Gelenke), TJC: tender joint count (Anzahl schmerzhafter Gelenke)

Tabelle 176: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien (Etanercept)

Studie	**Einschlusskriterien**[a]	**Ausschlusskriterien**[b]
16.0014	▪ Alter: ≥ 18 Jahre ▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987), ACR-Funktionsklassen I, II, III (1991) ▪ Komponenten der Krankheitsaktivität: ▫ ≥ 6 geschwollene Gelenke[c], ▫ ≥ 6 schmerzhafte Gelenke[c] ▪ Krankheitsdauer: k. A.	▪ *TNF-α-Inhibitoren in der Vergangenheit* ▪ *Biologika innerhalb der letzten 4 Wochen vor dem Screening*
0881A1-308-EU/AU (TEMPO)	▪ Alter: ≥ 18 Jahre ▪ Diagnose: Aktive RA, ACR-Funktionsklassen I, II, III (1991) ▪ Komponenten der Krankheitsaktivität: ▫ ≥ 10 geschwollene Gelenke[c] ▫ ≥ 12 schmerzhafte Gelenke[c], ▫ CRP ≥ 20 mg/L, BSG ≥ 28 mm/Std oder Dauer der Morgensteifigkeit ≥ 45 Minuten ▪ Krankheitsdauer: 6 Monate bis 20 Jahre	▪ *intraartikuläre, -venöse oder -muskuläre Kortikosteroide (Letztere > 20 mg Prednisolon oder Äquivalent) innerhalb der letzten 4 Wochen vor dem Screening* ▪ TNF-α-Inhibitoren in der Vergangenheit

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.

a: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Altersbeschränkung, Diagnose, Diagnosesystem und -kriterien, Funktionsklassen, Komponenten der Krankheitsaktivität, sofern vorhanden (wie geschwollene, schmerzhafte Gelenke, Schmerz, CRP usw.), Krankheitsdauer. Beschreibung der relevanten Vorbehandlungen zum Studieneinschluss siehe Tabelle 177

b: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, ausgeschlossene Vorbehandlungen (biotechnologisch und synthetisch hergestellte DMARDs), ausgeschlossene begleitende Schmerztherapien oder entzündungshemmende Therapien. Angaben zum Washout aus den Ausschlusskriterien sind in Tabelle 177 dargestellt.

c: Anzahl untersuchter Gelenke nicht angegeben.

ACR: American College of Rheumatology, BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP: C-reaktives Protein, DMARD: Disease-Modifying Antirheumatic Drug, k. A.: keine Angabe, RA: rheumatoide Arthritis, TNF: Tumornekrosefaktor

Tabelle 177: Beschreibung der relevanten Vorbehandlungen zum Studieneinschluss (Etanercept)

Studie	Vorbehandlung (inklusive Washout)
16.0014	▪ MTX: ≥ 6 Monaten, stabile Dosis von 10–25 mg/Woche ≥ 4 Wochen vor der ersten Studienmedikation ▪ Bei Vorbehandlung mit Kortikosteroiden: stabile Dosis ≥ 4 Wochen vor Screening (≤ 10 mg Prednison-Äquivalent/Tag)[a] ▪ Washout: ▫ DMARDs (außer MTX): ≥ 4 Wochen vor der ersten Studienmedikation (Sulfasalazin und Hydroxychloroquin ≥ 2 Wochen)
0881A1-308-EU/AU (TEMPO)	▪ *Bei Vorbehandlung mit oralen Kortikosteroiden: stabile Dosis ≥ 4 Wochen vor Baseline (≤ 10 mg Prednison-Äquivalent/Tag)* ▪ *NSAID: ≤ 1 NSAID, stabile Dosis ≥4 Wochen* ▪ *Washout:* ▫ *DMARDs*[b] *(außer MTX): ≥ 4 Wochen vor der ersten Studienmedikation* ▫ MTX: ≥ 6 Monate vor der ersten Studienmedikation

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv:* unpublizierte Studie.

a: In der Vollpublikation [180] zu dieser Studie wird beschrieben, dass NSAID vor Studienbeginn mindestens 4 Wochen lang in einer stabilen Dosis eingenommen worden sein mussten. Im Studienbericht gibt es diese Angabe nicht.

b: Hierunter werden verstanden: Leflunomid, Hydroxychloroquin, Chloroquin, Cyclosporin, Sulphasalazin, Auranofin, intramuskuläres Gold, Azathioprin, Minocyclin, D-Penicillamin

DMARD: Disease-Modifying Antirheumatic Drug, MTX: Methotrexat, NSAID: nichtsteroidale Entzündungshemmer (non steroidal anti-inflammatory drug)

Tabelle 178: Charakterisierung der Studienpopulationen (Etanercept)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Alter [Jahre] MW (SD)**	**Geschlecht w / m [%]**	**Erkrankungsdauer [Jahre]**		**Funktionsstatus [HAQ] MW (SD)**	**Studien-abbrecher n (%)**	**Patienten mit Therapieanpassung n (%)**
				MW (SD)	**Median**			
16.0014								
Etanercept + MTX	59	48 *(11)*	90/10	*13,3 (9,1)*	*12,0*	1,5 *(0,6)*	2 (3)[b]	trifft nicht zu
Placebo + MTX	30	53 *(10)*	73/27	*12,7 (9,4)*	*11,0*	1,3 *(0,8)*	*6* (20)[b]	
0881A1-308-EU/AU (TEMPO)								
Etanercept + MTX	231[c]	52 (12)	74/26	6,8 (5,4)	*5,7*	*1,8 (0,6)*	*99 (43)*	k. A.
Placebo + MTX	228[c]	53 (13)	79/21	6,8 (5,5)	*5,1*	*1,7 (0,7)*	*140 (61)*	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

a: Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf andere Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant

b: Prozentwerte: eigene Berechnung

c: Anzahl der in die Auswertungen eingeschlossenen Patienten. Bei 4 weiteren randomisierten Patienten eines Zentrums, die nicht ausgewertet wurden, ist unklar, ob und in welche der hier aufgeführten Gruppen sie randomisiert wurden.

HAQ: Health Assessment Questionnaire, k. A.: keine Angabe, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, n: Anzahl Patienten, SD: Standardabweichung, w / m: weiblich / männlich

Tabelle 179: Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Etanercept)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Vorbehandlung**		**Begleitbehandlung zu Studienbeginn**		
		Anzahl DMARD[b] **MW (SD)**	**Anzahl Patienten mit TNF-α-Inhibitoren in der Vergangenheit** **n (%)**	**MTX Dosis [mg/Woche]** **MW (SD)**	**Kortikosteroide**	
					n (%)	**Dosis [mg/Tag]** **MW (SD)**
16.0014 (52 Wochen)						
Etanercept + MTX	59	2,7 (k. A.)	entfällt[c]	*18,7 (4,1)*	31 (53)	*6,6 (2,8)*
Placebo + MTX	30	2,8 (k. A.)	entfällt[c]	*17,6 (3,5)*	21 (70)	*6,2 (3,0)*
0881A1-308-EU/AU (TEMPO) (164 Wochen)						
Etanercept + MTX	231	2,3 (1,4)[d]	entfällt[e]	*16,3* (k. A.)	*142 (61,5)*[f]	k. A.
Placebo + MTX	228	2,3 (1,6)[d]	entfällt[e]	*16,4* (k. A.)	*145 (63,6)*[f]	k. A.

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

a: Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf andere Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant
b: synthetisch hergestellte DMARDs, sofern nicht anders vermerkt
c: Zum Zeitpunkt des Studienbeginns war kein TNF-α-Inhibitor zugelassen.
d: inklusive Methotrexat
e: Die Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren war ein Ausschlussgrund der Studie.
f: Diese Angabe wurde als „non-parenteral“ beschrieben. Für Placebo + MTX findet sich im Studienbericht darüber hinaus noch eine weitere davon leicht abweichende Angabe, die als „oral“ beschrieben ist: n = 142 (62,3 %).

DMARD: Disease-Modifying Antirheumatic Drug, k. A.: keine Angaben, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, n: Anzahl Patienten mit Kortikosteroidbehandlung, SD: Standardabweichung, TNF: Tumornekrosefaktor

5.6.1.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Um darzustellen, mit welcher Sicherheit sich ein Effekt oder das Fehlen eines Effektes aus einer Studie ableiten lässt, erfolgte eine Bewertung des Verzerrungspotenzials der in den Studien berichteten Ergebnisse. Die Angaben zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene werden in den Abschnitten zu den einzelnen Endpunkten präsentiert.

Ergebnisse zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 182 beinhaltet die Bewertung des Verzerrungspotenzials der 2 eingeschlossenen Studien zu Etanercept + MTX. Für beide Studien wurde auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial abgeleitet.

Tabelle 180: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene (Etanercept)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelndes Personal			
16.0014	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
0881A1-308-EU/AU (TEMPO)	unklar[a]	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: Unzureichende Angaben im Studienbericht							

5.6.2 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Da hier keine Angabe erfolgte, ob und ggf. wie Beobachtungen von Patienten mit Therapieanpassung bei der Analyse berücksichtigt wurden, wurde für die vorliegende Bewertung davon ausgegangen, dass deren Beobachtungen unmodifiziert wie die der anderen Patienten in die Analysen eingingen.

Aufgrund der deutlich unterschiedlich langen Studiendauern beider eingeschlossenen Studien wurde von metaanalytischen Zusammenfassungen von Ergebnissen zu Etanercept + MTX abgesehen.

5.6.2.1 Remission

Nur eine der beiden Studien (0881A1-308-EU/AU) lieferte Ergebnisse zum Endpunkt Remission. Erhoben wurde die Remission mittels DAS 28. Als Remissionskriterium wurde DAS 28< 2,6 verwendet (siehe Anhang E).

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Remission

Tabelle 181 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Anteil der Patienten, die einen DAS 28 < 2,6 erreicht hatten, auf Endpunktebene. Für die Ergebnisse aus der Studie 0881A1-308-EU/AU wurde auf Endpunktebene ein niedriges Verzerrungspotenzial abgeleitet.

Tabelle 181: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Remission (Etanercept)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
16.0014	Endpunkt nicht untersucht					
0881A1-308-EU/AU (TEMPO)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT: Intention-to-Treat						

Ergebnisse zur Remission

In Tabelle 182 sind die Ergebnisse zum Anteil der Patienten mit DAS 28 < 2,6 dargestellt.

Tabelle 182: Ergebnisse zur Remission – DAS 28 (BSG) < 2,6 (Etanercept)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Remissionsrate** **n (%)**[b]	**Gruppenunterschied**[b] **Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert**
160014 (24 Wochen)	Endpunkt nicht untersucht		
0881A1-308-EU/AU (TEMPO) (164 Wochen)			
Etanercept + MTX	*231*	93[c] (40,3)	OR[d]: 2,90 [1,90; 4,43]; < 0,01[e]
Placebo + MTX	*228*	43[c] (18,9)	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Zahl der Patienten in Auswertung
b: wenn nicht anders angegeben: LOCF-Auswertung
c: Eigene Berechnung
d: Eigene Berechnung, asymptotisch
e: p-Wert wurde ausschließlich in Vollpublikation [187] berichtet.
BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, DAS: Disease Activity Score, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, OR: Odds Ratio

Die Einzelstudie zeigte für den Anteil der Patienten, die einen DAS 28 < 2,6 erreicht hatten, einen statistisch signifikanten Unterschied für diesen Endpunkt zugunsten von Etanercept + MTX.

Hieraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Etanercept hinsichtlich der Remission.

5.6.2.2 Symptomatik der rheumatoiden Arthritis

5.6.2.2.1 Schmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke

Aus beiden eingeschlossenen Studien lagen Ergebnisse zu schmerzhaften bzw. geschwollenen Gelenken vor. In beiden Studien wurden die relativen Änderungen der Anzahl der schmerzhaften bzw. geschwollenen Gelenke im Vergleich zu Studienbeginn ausgewertet.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schmerzhaften Gelenken, geschwollenen Gelenken

Tabelle 183 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den relativen Änderungen der Anzahl der schmerzhaften Gelenke und der geschwollenen Gelenke auf Endpunktebene. Für die Ergebnisse aus beiden Studien wurde auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. In beiden Studien hatten bedeutsam mehr Patienten der Placebo + MTX-Gruppe die Studie frühzeitig aufgrund fehlender Wirksamkeit abgebrochen (≥ 12 Prozentpunkte). Für diese Patienten wurden zwar die zuletzt verfügbaren Beobachtungen fortgeschrieben (LOCF), aber damit war eine relevante Verzerrung des Effektschätzers möglich. Für die Studie 16.0014 blieb darüber hinaus die Verblindung der Endpunkterhebung unklar.

Tabelle 183: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte / geschwollene Gelenke (Etanercept)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
16.0014	niedrig	unklar[a]	nein[b]	ja	ja	hoch[b, c]
0881A1-308-EU/AU (TEMPO)	niedrig	ja	nein[d]	ja	ja	hoch[d]

a: keine Informationen verfügbar
b: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 0 %; Kontrolle: 13 %; Gruppenunterschied 13 Prozentpunkte).
c: unklare Verblindung
d: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 5 %, Kontrolle: 17 %; Gruppenunterschied 12 Prozentunkte).
ITT: Intention-to-Treat

Ergebnisse zu schmerzhaften Gelenken

In Tabelle 184 sind die Ergebnisse zu den relativen Änderungen der Anzahl der schmerzhaften Gelenke dargestellt.

Tabelle 184: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte Gelenke (Etanercept)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studien-ende MW (SD)**[b]	**Relative Änderung [%]**[c] **verglichen zu Studienbeginn**[b, d] **MW (SD)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[c, e]**; p-Wert**
16.0014[f] (24 Wochen)					
Etanercept + MTX	*59*	*27,9 (14,5)*	*10,8 (11,3)*	*−63,1 (34,4)*	−31,4 [−47,26; −15,54][g]; < 0,001
Placebo + MTX	*30*	*27,5 (15,1)*	*18,6 (14,5)*	*−31,7 (36,9)*	
0881A1-308-EU/AU (TEMPO)[f] (164 Wochen)					
Etanercept + MTX	*231*	*34,22 (14,77)*	*8,0* (k. A.)	*−76,0* (k. A.)	−16,2 [−28,48; −3,92][h]; *< 0,01*
Placebo + MTX	*228*	*33,08 (13,41)*	*13,1* (k. A.)	*−59,8* (k. A.)	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: LOCF-Auswertung der ITT-Population
c: absolute Änderung: keine Angabe
d: Negative Änderung bedeutet Verbesserung. Die Ergebnisse aus Studien, in denen positive Änderung als Verbesserung beschrieben wird, sind angepasst (Vorzeichen geändert).
e: Negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Etanercept + MTX.
f: basierend auf 71 Joint-count
g: eigene Berechnung
h: eigene Berechnung aus relativen Änderungen in den Behandlungsgruppen und p-Wert des Effektschätzers (unter konservativer Annahme p = 0,01).

ITT: Intention-to-Treat, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung.

Für die Studie 0881A1-308-EU/AU lagen für die Ergebnisse zu den relativen Änderungen der Anzahl der schmerzhaften Gelenke jeweils keine Varianzmaße vor, sodass das 95 %-KI lediglich aus dem angegebenen p-Wert für die Differenz der relativen Änderungen berechnet werden konnte. Für beide Studien zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied zugunsten von Etanercept + MTX. Beide Studien hatten auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial. Hieraus würde sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Etanercept ergeben.

Für die Studie 0881A1-308-EU/AU beruhte das hohe Verzerrungspotenzial ausschließlich auf differenziellen Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit. Somit war für diese Studie eine Sensitivitätsanalyse angezeigt, wie in Abschnitt 4.4.3 beschrieben. Diese Analyse ergab eine mittlere relative Änderung für die Placebo + MTX-Gruppe von −68,0. Hieraus berechnete sich eine Mittelwertdifferenz [95 %-KI] von −8,05 [−20,33; 4,23] und zeigte damit ein nicht statistisch signifikantes Ergebnis. Der Effekt wurde daher nicht als robust eingestuft.

Somit ergibt sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Etanercept hinsichtlich schmerzhafter Gelenke.

Ergebnisse zu geschwollenen Gelenken

In Tabelle 185 sind die Ergebnisse zu den relativen Änderungen der Anzahl der geschwollenen Gelenke dargestellt.

Tabelle 185: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – geschwollene Gelenke (Etanercept)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studien-ende MW (SD)**[b]	**Relative Änderung [%]**[c] **verglichen zu Studienbeginn**[b, d] **MW (SD)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[b, e]**; p-Wert**
16.0014[f] (24 Wochen)					
Etanercept + MTX	*59*	*21,3 (10,6)*	*7,4 (6,7)*	*−60,3 (34,2)*	−33,7 [−52,24; −15,16][g]; < 0,001
Placebo + MTX	*30*	*20,3 (11,2)*	*13,5 (8,6)*	*−26,6 (45,7)*	
0881A1-308-EU/AU (TEMPO)[f] (164 Wochen)					
Etanercept + MTX	*231*	*22,06 (11,31)*	*3,8* (k. A.)	*−81,5* (k. A.)	−16,4 [−28,82; −3,97][h]; *< 0,01*
Placebo + MTX	*228*	*22,61 (10,74)*	*7,7* (k. A.)	*−65,1* (k. A.)	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: LOCF-Auswertung der ITT-Population.
c: Absolute Änderung: keine Angabe
d: Negative Änderung bedeutet Verbesserung. Die Ergebnisse aus Studien, in denen positive Änderung als Verbesserung beschrieben wird, sind angepasst (Vorzeichen geändert).
e: Negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Etanercept + MTX.
f: basierend auf 68 Joint-count (es wurden nicht die klassischen 66/68 Joint-counts verwendet; bei diesen 68 Gelenken wurden Hüfte und Halswirbel nicht mitgezählt).
g: eigene Berechnung
h: eigene Berechnungaus relativen Änderungen in den Behandlungsgruppen und p-Wert des Effektschätzers (unter konservativer Annahme p = 0,01).

ITT: Intention-to-Treat, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung.

Für die Studie 0881A1-308-EU/AU wurden für die relativen Änderungen der Anzahl der geschwollenen Gelenke gleichartige eigene Berechnungen angestellt wie für die schmerzhaften Gelenke. Auch für die relativen Änderungen der geschwollenen Gelenke zeigten beide Studien einen statistisch signifikanten Gruppenunterschied zugunsten von Etanercept + MTX. Beide Studien hatten auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial. Hieraus würde sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Etanercept ergeben.

Für die Studie 0881A1-308-EU/AU beruhte das hohe Verzerrungspotenzial ausschließlich auf differenziellen Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit. Somit war für diese Studie eine Sensitivitätsanalyse angezeigt, wie in Abschnitt 4.4.3 beschrieben. Diese Analyse ergab eine mittlere relative Änderung für die Placebo + MTX-Gruppe von −74,0. Hieraus berechnete sich eine Mittelwertdifferenz [95 %-KI] von −7,52 [−19,95; 4,90] und zeigte damit ein nicht statistisch signifikantes Ergebnis. Der Effekt wurde daher nicht als robust eingestuft.

Es ergibt sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Etanercept hinsichtlich geschwollener Gelenke.

5.6.2.2.2 Schmerz

Für beide Studien lagen Ergebnisse zum Schmerz vor. Es wurden jeweils die absoluten Änderungen des Schmerzes im Vergleich zu Studienbeginn ausgewertet. Die Patienten hatten den Schmerz jeweils mittels einer visuellen Analogskala beurteilt (siehe Anhang E).

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Schmerz

Tabelle 186 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den absoluten Änderungen auf der VAS zum Schmerz auf Endpunktebene. Für die Ergebnisse aus beiden Studien wurde auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. Es hatten jeweils deutlich mehr Patienten unter Placebo + MTX die Studie frühzeitig abgebrochen als unter Etanercerpt + MTX. Für diese Patienten wurden zwar die zuletzt verfügbaren Beobachtungen fortgeschrieben (LOCF), aber damit war eine relevante Verzerrung des Effektschätzers möglich.

Tabelle 186: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz (Etanercept)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
16.0014	niedrig	ja	nein[a]	ja	ja	hoch[a]
0881A1-308-EU/AU (TEMPO)	niedrig	ja	nein[b]	ja	ja	hoch[b]

a: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 0 %; Kontrolle: 13 %; Gruppenunterschied 13 Prozentpunkte).
b: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 5 %, Kontrolle: 17 %; Gruppenunterschied 12 Prozentpunkte).
ITT: Intention-to-Treat

Ergebnisse zum Schmerz

In Tabelle 187 sind die Ergebnisse zu den absoluten Änderungen auf der VAS zum Schmerz dargestellt.

Tabelle 187: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz – VAS 100 mm (Etanercept)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studienende MW (SD)**[b]	**Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b, c] **MW (SD)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[b, d]**; p-Wert**
16.0014[e] (24 Wochen)				Relative Änderung [%]	
Etanercept + MTX	*59*	*51,00 (22,00)*	*23,00 (21,00)*	*−49,8 (53,3)*	−56,4 [−92,32; −20,48][f]; *0,001*[g]
Placebo + MTX	*30*	*53,00 (25,00)*	*47,00 (27,00)*	*6,6 (92,9)*	
0881A1-308-EU/AU (TEMPO) (164 Wochen)					
Etanercept + MTX	*231*	*67,41 (21,40)*	24,7 (k. A.)	−42,71[h] (k. A.)	−14,72 [−25,87; −3,57][i]; *< 0,01*[j]
Placebo + MTX	*228*	*65,29 (20,52)*	37,3 (k. A.)	−27,99[h] (k. A.)	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: Wenn nicht anders angegeben, LOCF-Auswertung der ITT-Population.
c: Negative Änderung bedeutet Verbesserung. Die Ergebnisse aus Studien, in denen positive Änderung als Verbesserung beschrieben wird, sind angepasst (Vorzeichen geändert).
d: Negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Etanercept + MTX.
e: VAS 10 cm wurde auf 100 mm umgerechnet.
f: Differenz und Konfidenzintervall der relativen Änderung: eigene Berechnung.
g: p-Wert aus ANOVA, adjustiert nach Zentrum und Wechselwirkung von Behandlung und Zentrum.
h: Eigene Berechnung (Differenz der Werte zu Studienende und Studienbeginn).
i: Eigene Berechnung aus absoluten Änderungen in den Behandlungsgruppen und p-Wert des Effektschätzers (unter konservativer Annahme p = 0,01)
j: p-Wert aus ANCOVA, adjustiert nach Zentrum, Baseline und Vorbehandlung mit MTX.

ANCOVA: Kovarianzanalyse, ANOVA: Varianzanalyse, ITT: Intention-to-Treat, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, VAS: visuelle Analogskala

Beide Studien zeigten für die absoluten Änderungen auf der VAS zum Schmerz ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Etanercept + MTX. Da keine skalenspezifisch validierten bzw. etablierten Relevanzkriterien für den Gruppenunterschied oder keine Responderanalysen zu einer validierten bzw. etablierten MID vorlagen, wurde auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) für die Relevanzbewertung zurückgegriffen. Es zeigte sich für die Studie 16.0014 eine SMD [95 %-KI] von −0,68 [−1,14; −0,23] und für die Studie 0881A1-308-EU/AU von −0,24 [−0,42; −0,06]. Nur für die deutlich kleinere Studie 16.0014 lag das 95 %-KI der SMD vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Für diese Studie wurde daher davon ausgegangen,

dass der Effekt nicht in einem sicher irrelevanten Bereich lag. Für die Studie 0881A1-308-EU/AU konnte hingegen ein irrelevanter Effekt nicht ausgeschlossen werden. Damit bestätigte diese Studie das Ergebnis der deutlich kleineren Studie nicht.

Hieraus ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen von Etanercept hinsichtlich Schmerz.

5.6.2.2.3 Globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten

Für beide Studien lagen Ergebnisse zur globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten für die relevante Studienpopulation vor. In einer Studie (16.0014) wurden die relativen Änderungen und in einer Studie (0881A1-308-EU/AU) die absoluten Änderungen der globalen Einschätzung im Vergleich zu Studienbeginn ausgewertet. Die Patienten hatten jeweils die Krankheitsaktivität global mittels einer visuellen Analogskala eingeschätzt (siehe Anhang E).

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten

Tabelle 188 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Änderungen auf der VAS zur globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten auf Endpunktebene. Für beide Studien wurde für die Ergebnisse auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. Es hatten jeweils deutlich mehr Patienten unter Placebo + MTX die Studie frühzeitig abgebrochen als unter Etanercept + MTX. Für diese Patienten wurden zwar die zuletzt verfügbaren Beobachtungen fortgeschrieben (LOCF), aber damit war eine relevante Verzerrung des Effektschätzers möglich.

Tabelle 188: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (Etanercept)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
16.0014	niedrig	ja	nein[a]	ja	ja	hoch[a]
0881A1-308-EU/AU (TEMPO)	niedrig	ja	nein[b]	ja	ja	hoch[b]

a: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 0 %; Kontrolle: 13 %; Gruppenunterschied 13 Prozentpunkte).
b: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 5 %, Kontrolle: 17 %; Gruppenunterschied 12 Prozentpunkte).
ITT: Intention-to-Treat

Ergebnisse zur globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten

In Tabelle 189 sind die Ergebnisse zu den Änderungen auf der VAS zur globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten dargestellt.

Tabelle 189: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten – VAS 100 mm (Etanercept)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studien-ende MW (SD)**[b]	**Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b, c] **MW (SD)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[b, d]**; p-Wert**
16.0014[e] (24 Wochen)				Relative Änderung [%]	
Etanercept + MTX	*59*	*59 (18)*	*26 (19)*	*−52,0 (40,8)*	−37,6 [−61,2; −14,00][f]; 0,008[f]
Placebo + MTX	*30*	*59 (16)*	*47 (23)*	*−14,4 (59,2)*	
0881A1-308-EU/AU (TEMPO)[e] (164 Wochen)					
Etanercept + MTX	*231*	*71,6 (1,73)*	28 (k. A.)	−43,6[h] (k. A.)	−14,7 [−25,8; −3,6][i]; *< 0,01*[j]
Placebo + MTX	*228*	*68,9 (1,72)*	40 (k. A.)	−28,9[h] (k. A.)	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: Wenn nicht anders angegeben, LOCF-Auswertung der ITT-Population.
c: Negative Änderung bedeutet Verbesserung. Die Ergebnisse aus Studien, in denen positive Änderung als Verbesserung beschrieben wird, sind angepasst (Vorzeichen geändert).
d: Negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Etanercept + MTX.
e: VAS 10 cm wurde auf 100 mm umgerechnet.
f: Differenz und Konfidenzintervall: eigene Berechnung
g: p-Wert aus ANOVA, adjustiert nach Zentrum und Wechselwirkung von Behandlung und Zentrum.
h: eigene Berechnung (Differenz der Werte zu Studienende und Studienbeginn).
i: eigene Berechnung aus absoluten Änderungen in den Behandlungsgruppen und p-Wert des Effektschätzers (unter konservativer Annahme p = 0.01).
j: p-Wert aus ANCOVA, adjustiert nach Zentrum, Baseline und Vorbehandlung mit MTX.
ANCOVA: Kovarianzanalyse, ANOVA: Varianzanalyse, ITT: Intention-to-Treat, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, VAS: visuelle Analogskala

Beide Studien zeigten für die Änderungen auf der VAS zur globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Etanercept + MTX. Da keine skalenspezifisch validierten bzw. etablierten Relevanzkriterien für den Gruppenunterschied oder keine Responderanalysen zu einer validierten bzw. etablierten MID vorlagen, wurde auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) für die Relevanzbewertung zurückgegriffen. Es zeigte sich für die Studie 16.0014 eine SMD [95 %-KI] von −0,69 [−1,15; −0,24] und für die Studie 0881A1-308-EU/AU von −0,24 [−0,43; −0,06]. Nur für die deutlich kleinere Studie 16.0014 lag das 95 %-KI der SMD vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von −0,2. Es wurde

daher davon ausgegangen, dass der Effekt nicht in einem sicher irrelevanten Bereich lag. Für die Studie 0881A1-308-EU/AU konnte hingegen ein irrelevanter Effekt nicht ausgeschlossen werden. Damit bestätigte diese Studie das Ergebnis der deutlich kleineren Studie nicht.

Hieraus ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen von Etanercept hinsichtlich der globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten.

5.6.2.2.4 Einschätzung der allgemeinen Gesundheit durch den Patienten

Nur für eine von 2 Studien (0881A1-308-EU/AU) lagen Ergebnisse zur allgemeinen Gesundheit durch den Patienten vor. Es wurden die relativen Änderungen der Einschätzung der allgemeinen Gesundheit im Vergleich zu Studienbeginn ausgewertet. Die Patienten hatten die allgemeine Gesundheit mittels einer visuellen Analogskala beurteilt (siehe Anhang E).

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Einschätzung der allgemeinen Gesundheit durch den Patienten

Tabelle 190 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den relativen Änderungen auf der VAS zur allgemeinen Gesundheit auf Endpunktebene. Für die Ergebnisse der Studie 0881A1-308-EU/AU wurde auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet, da unter Placebo + MTX deutlich mehr Patienten die Studie frühzeitig abgebrochen hatten als unter Etanercept + MTX. Für diese Patienten wurden zwar die zuletzt verfügbaren Beobachtungen fortgeschrieben (LOCF), aber damit war eine relevante Verzerrung des Effektschätzers möglich.

Tabelle 190: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Einschätzung des Patienten seiner allgemeinen Gesundheit (Etanercept)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
16.0014	Endpunkt nicht untersucht					
0881A1-308-EU/AU (TEMPO)	niedrig	ja	nein[a]	ja	ja	hoch[a]

a: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 5 %, Kontrolle: 17 %; Gruppenunterschied 12 Prozentpunkte).
ITT: Intention-to-Treat

Ergebnisse zur Einschätzung der allgemeinen Gesundheit durch den Patienten

In Tabelle 191 sind die Ergebnisse zu den relativen Änderungen auf der VAS zur Einschätzung der allgemeinen Gesundheit durch den Patienten dargestellt.

Tabelle 191: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Einschätzung des Patienten seiner allgemeinen Gesundheit – VAS 100 mm (Etanercept)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studien-ende MW (SD)**	**Relative Änderung [%]**[b] **verglichen zu Studien-beginn**[c, d] **MW (SD)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[c, e]**; p-Wert**
160014 (24 Wochen)			Endpunkt nicht untersucht		
0881A1-308-EU/AU (TEMPO) (164 Wochen)					
Etanercept + MTX	*231*	*69,4* (k. A.)	25,2 (k. A.)	*−62,1* (k. A.)	−19,0 [−33,40; −4,60][f]; < 0,01
Placebo + MTX	*228*	*68,0* (k. A.)	38,1 (k. A.)	*−43,1* (k. A.)	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: Absolute Änderung: keine Angabe
c: LOCF-Auswertung der ITT-Population.
d: Negative Änderung bedeutet Verbesserung. Die Ergebnisse aus Studien, in denen positive Änderung als Verbesserung beschrieben wird, sind angepasst (Vorzeichen geändert).
e: Negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Etanercept + MTX.
f: „eigene Berechnung aus relativen Änderungen in den Behandlungsgruppen und p-Wert des Effektschätzers (unter konservativer Annahme p = 0,01).
ITT: Intention-to-Treat, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, VAS: visuelle Analogskala

Die Studie zeigte für die relativen Änderungen auf der VAS zur Einschätzung der allgemeinen Gesundheit durch den Patienten ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Etanercept + MTX. Da keine skalenspezifisch validierten bzw. etablierten Relevanzkriterien für den Gruppenunterschied oder keine Responderanalyse zu einer validierten bzw. etablierten MID vorlagen, wurde auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) für die Relevanzbewertung zurückgegriffen. Es zeigte sich eine SMD [95 %-KI] von −0,24 [−0,42; −0,06]. Das 95 %-KI der SMD lag nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von −0,2. Es konnte daher nicht ausgeschlossen werden, dass der Effekt in einem irrelevanten Bereich lag.

Hieraus ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen von Etanercept hinsichtlich der allgemeinen Gesundheit.

5.6.2.2.5 Morgensteifigkeit

Aus beiden Studien lagen Ergebnisse zur Morgensteifigkeit vor. Die Dauer der Morgensteifigkeit wurde als absolute Änderung im Vergleich zu Studienbeginn ausgewertet.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Morgensteifigkeit

Tabelle 192 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den absoluten Änderungen der Dauer der Morgensteifigkeit auf Endpunktebene. Für die Ergebnisse aus beiden Studien wurde auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. Es hatten in beiden Studien unter Placebo + MTX deutlich mehr Patienten die Studie frühzeitig abgebrochen als unter Etanercept + MTX. Für diese Patienten wurden zwar die zuletzt verfügbaren Beobachtungen fortgeschrieben (LOCF), aber damit war eine relevante Verzerrung des Effektschätzers möglich.

Tabelle 192: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Dauer der Morgensteifigkeit (Etanercept)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
16.0014	niedrig	ja	nein[a]	ja	ja	hoch[a]
0881A1-308-EU/AU (TEMPO)	niedrig	ja	nein[b]	ja	ja	hoch[b]

a: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 0 %; Kontrolle: 13 %; Gruppenunterschied 13 Prozentpunkte).
b: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 5 %, Kontrolle: 17 %; Gruppenunterschied 12 Prozentpunkte).
ITT: Intention-to-Treat

Ergebnisse zur Morgensteifigkeit

In Tabelle 193 sind die Ergebnisse zu den absoluten Änderungen der Dauer der Morgensteifigkeit dargestellt.

Tabelle 193: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Dauer der Morgensteifigkeit in Minuten (Etanercept)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studien-ende**[b] **MW (SD)**	**Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b, c] **MW (SD)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[b, d]**; p-Wert**
16.0014[e] (24 Wochen)					
Etanercept + MTX	*59*	90 (k. A.)[f]	10 (k. A.)[f]	−80[g] (k. A.)	k. A.; < 0,001[h]
Placebo + MTX	*30*	120 (k. A)[f]	75 (k. A.)[f]	−45[g] (k. A.)	
0881A1-308-EU/AU (TEMPO) (164 Wochen)					
Etanercept + MTX	*231*	*338* (k. A.)	*53,0* (k. A.)	−285[g] (k. A.)	−104 [−182,81; −25,19][i]; *< 0,01*[j]
Placebo + MTX	*228*	*321* (k. A.)	*140* (k. A.)	−181[g] (k. A.)	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: Wenn nicht anders angegeben, LOCF-Auswertung der ITT-Population.
c: Negative Änderung bedeutet Verbesserung. Die Ergebnisse aus Studien, in denen positive Änderung als Verbesserung beschrieben wird, sind angepasst (Vorzeichen geändert).
d: Negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Etanercept + MTX.
e: Entgegen dem sonstigen Vorgehen: Darstellung der publizierten Daten für Werte zum Studienanfang und Studienende, da die Daten im Studienbericht unplausibel waren: die Angaben der relativen Änderungen passten nicht zu den Studienendwerten und es blieb unklar, worauf sich der angegebene p-Wert bezog. Eine eigene Berechnung der Mittelwertdifferenz mit 95 %-KI war deshalb nicht möglich.
f: Angabe als Median;
g: eigene Berechnung (Differenz der Werte zu Studienende und Studienbeginn).
h: p-Wert aus nichtparametrischem Test (Kruskal-Wallis)
i: eigene Berechnung aus absoluten Änderungen in den Behandlungsgruppen und p-Wert des Effektschätzers (unter konservativer Annahme p = 0,001 bzw. p = 0,01).
j: p-Wert aus ANCOVA, adjustiert nach Zentrum, Baseline und Vorbehandlung mit MTX
ANCOVA: Kovarianzanalyse, ITT: Intention-to-Treat, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

Beide Studien zeigten ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Etanercept + MTX. Die Angaben in der Studie 16.0014 waren nicht eindeutig interpretierbar, da für die Studie 16.0014 die Angaben der relativen Änderungen nicht zu den Studienendwerten passten und es darüber hinaus unklar blieb, worauf sich der angegebene p-Wert bezog. Da diese Studie deutlich kleiner war (16 % der Patienten für diesen Vergleich) und der Effekt in die gleiche Richtung zeigte, wurde das Ergebnis der Studie 0881A1-308-EU/AU nicht infrage gestellt. Beide Studien hatten endpunktbezogen ein hohes Verzerrungspotenzial. Die Gesamtaussage basiert aus den beschriebenen Gründen maßgeblich auf den Ergebnissen der Studie 0881A1-308-EU/AU. Hieraus würde sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen von Etanercept ergeben.

Das hohe Verzerrungspotenzial der Studie 0881A1-308-EU/AU beruhte ausschließlich auf differenziellen Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit. Somit war für diese Studie eine Sensitivitätsanalyse angezeigt, wie in Abschnitt 4.4.3 beschrieben. Diese Analyse ergab eine mittlere absolute Änderung für die Placebo + MTX-Gruppe von −205,7. Hieraus berechnete sich eine Mittelwertdifferenz [95 %-KI] von −79,32 [−158,13; −0,51] und zeigte damit ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Etanercept + MTX. Der Effekt wurde daher insgesamt als robust eingestuft.

Zusammenfassend ergibt sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Etanercept hinsichtlich der Dauer der Morgensteifigkeit.

5.6.2.2.6 Fatigue

Fatigue wurde in den für den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studien zu Etanercept + MTX nicht untersucht.

5.6.2.2.7 Schlafqualität

Schlafqualität wurde in den für den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studien zu Etanercept + MTX nicht untersucht.

5.6.2.2.8 Zusammenfassung der Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis

Es ergibt sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Etanercept hinsichtlich der Symptomatik der rheumatoiden Arthritis bezogen auf schmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke und Morgensteifigkeit. Es ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen im Hinblick auf Schmerz, die globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten und die allgemeine Gesundheit.

5.6.2.3 Strukturelle Gelenkveränderungen

Strukturelle Gelenkveränderungen wurden in den für den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studien zu Etanercept + MTX nicht untersucht.

5.6.2.4 Körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens

Beide Studien lieferten Daten zur Änderung des körperlichen Funktionsstatus. Beide Studien hatten den HAQ-DI zur Erhebung des körperlichen Funktionsstatus eingesetzt (zur Beschreibung des Instruments siehe Anhang E). Es lagen sowohl Ergebnisse zur Änderung des körperlichen Funktionsstatus als auch aus Responderanalysen zu einer validierten MID vor. Die Änderung des körperlichen Funktionsstatus wurde als absolute Änderung im Vergleich zu Studienbeginn ausgewertet. Nur für die Studie 0881A1-308-EU/AU lagen Ergebnisse aus Responderanalysen vor. Neben der validierten MID von 0,22 wurden auch die Schwellenwerte 0,5 und 0,8 untersucht. Diese beiden Schwellenwerte stellen strengere

Kriterien als 0,22 dar. Sie wurden auch für die vorliegende Nutzenbewertung akzeptiert (siehe Abschnitt 4.4.1).

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die Ergebnisse zu den absoluten Änderungen des HAQ-DI sind in Tabelle 194 und für die entsprechenden Responderanalysen in Tabelle 195 enthalten. Für die Ergebnisse aus beiden Studien wurde auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. In beiden Studien hatten bedeutsam mehr Patienten der Placebo + MTX-Gruppe die Studie frühzeitig aufgrund fehlender Wirksamkeit abgebrochen (≥ 12 Prozentpunkte). Für diese Patienten wurden zwar die zuletzt verfügbaren Beobachtungen fortgeschrieben (LOCF), aber damit war eine relevante Verzerrung des Effektschätzers möglich. Die Responderanalysen in der Studie 0881A1-308-EU/AU waren jeweils ungeplante Untersuchungen, allerdings wurde hier der validierte Schwellenwert 0,22 verwendet.

Tabelle 194: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: körperlicher Funktionsstatus – Änderungen (Etanercept)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
16.0014	niedrig	ja	nein[b]	ja	ja	hoch[b]
0881A1-308-EU/AU (TEMPO)	niedrig	ja	nein[c]	ja	ja	hoch[c]

a: keine Informationen verfügbar
b: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention; 0 %; Kontrolle: 13 %; Gruppenunterschied 13 Prozentpunkte).
c: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 5 %, Kontrolle: 17 %; Gruppenunterschied 12 Prozentpunkte).
ITT: Intention-to-Treat

Tabelle 195: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: körperlicher Funktionsstatus – Responderanalysen (Etanercept)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
16.0014	Endpunkt nicht untersucht					
0881A1-308-EU/AU (TEMPO)	niedrig	ja	nein[a]	unklar[b]	ja	hoch[a]

a: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 5 %, Kontrolle: 17 %; Gruppenunterschied 12 Prozentpunkte).
b: Ungeplante Responderanalysen (HAQ ≥ 0,22; ≥ 0,50; ≥ 0,80), wobei das Kriterium 0,22 dem validierten Schwellenwert entspricht.
ITT: Intention-to-Treat, MTX: Methotrexat

Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus

Die Ergebnisse zu den absoluten Änderungen des HAQ-DI finden sich in Tabelle 196 und zu Responderanalysen in Tabelle 197.

Tabelle 196: Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus – Änderungen (Etanercept)

Studie **Gruppe**	**Skala**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studien-ende MW (SD)**[b]	**Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b, c] **MW (SD)**	**Gruppen-unterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[b, d]**; p-Wert**
160014 (24 Wochen)						
Etanercept + MTX	HAQ-DI	*59*	*1,5 (0,6)*	*0,9 (0,7)*	−0,6[e] (k. A.)	−0,50 [−0,79; −0,21][f]; *< 0,001*
Placebo + MTX		*30*	*1,3 (0,8)*	*1,2 (0,8)*	−0,1[e] (k. A.)	
0881A1-308-EU/AU (TEMPO) (164 Wochen)						
Etanercept + MTX	HAQ-DI	*231*	*1,76 (0,60)*	0,7 (k. A.)	−1,06[e] (k. A.)	−1,0 [−1,76; −0,24][f]; < 0,01
Placebo + MTX		*228*	*1,70 (0,69)*	1,1 (k. A.)	−0,6[e] (k. A.)	

(Fortsetzung)

Tabelle 196: Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus – Änderungen (Etanercept) (Fortsetzung)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: LOCF-Auswertung der ITT-Population.
c: Negative Änderung bedeutet Verbesserung. Die Ergebnisse aus Studien, in denen positive Änderung als Verbesserung beschrieben wird, sind angepasst (Vorzeichen geändert).
d: Negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Etanercept + MTX.
e: eigene Berechnung: Differenz der Werte zu Studienende und Studienbeginn.
f: eigene Berechnung aus absoluten Änderungen in den Behandlungsgruppen und p-Wert des Effektschätzers (unter konservativer Annahme p = 0,001 bzw. p = 0,01)

HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index, ITT: Intention-to-Treat, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

Tabelle 197: Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus – Responderanalysen (Etanercept)

Studie **Gruppe**	**Skala**	**N**[a]	**Patienten mit Response (Änderung ≤ −0,22[b])**		**Patienten mit Response (Änderung ≤ −0,5[b])**		**Patienten mit Response (Änderung ≤ −0,8[b])**	
			n (%)	**Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert**	**n (%)**	**Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert**	**n (%)**	**Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert**
16.0014 (24 Wochen)			Endpunkt nicht untersucht					
0881A1-308-EU/AU (TEMPO) (164 Wochen)								
Etanercept + MTX	HAQ-DI	*231*	*202 (87,4)*	OR[c]: 2,49 [1,53; 4,05]; *< 0,01*	*165 (71,4)*	OR[c]: 2,88 [1,96; 4,23]; *< 0,01*	*138 (59,7)*	OR[c]: 3,03 [2,07; 4,43]; *< 0,01*
Placebo + MTX		*228*	*168 (73,7)*		106 (46,5)		*75 (32,9)*	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung berücksichtigt wurden.
b: LOCF-Auswertung der ITT-Population.
c: Eigene Berechnung, asymptotisch
HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index, ITT: Intention-to-Treat, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, OR: Odds Ratio

Beide Studien zeigten für die absoluten Änderungen des HAQ-DI ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Etanercept + MTX (siehe Tabelle 196). Da für die Studie 16.0014 keine Responderanalyse vorlag, wurde für die Ergebnisse zur Änderung auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) für die Relevanzbewertung zurückgegriffen. Es zeigte sich eine SMD [95 %-KI] von −0,75 [−1,20; −0,30]. Das 95 %-KI der SMD lag vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von −0,2. Es wurde daher davon ausgegangen, dass der Effekt nicht in einem sicher irrelevanten Bereich lag. Die Responderanalysen der Studie 0881A1-308-EU/AU zu den Schwellenwerten ≤ −0,22, ≤ −0,5 und ≤ −0,8 zeigten jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis. Beide Studien hatten endpunktbezogen ein hohes Verzerrungspotenzial. Hieraus würde sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Etanercept ergeben.

Das hohe Verzerrungspotenzial beider Studien beruhte ausschließlich auf differenziellen Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit. Somit war jeweils eine Sensitivitätsanalyse angezeigt, wie in Abschnitt 4.4.3 beschrieben. Die Analyse für die Studie 16.0014 zu den Änderungen des HAQ bezogen auf die Relevanzbewertung zeigte eine SMD [95 %-KI] von −0,73 [−1,18; −0,28]. Das 95 %-KI der SMD lag vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von −0,2. Der Effekt dieser Studie wurde daher als robust eingestuft. Für die Studie 0881A1-308-EU/AU wurde die Sensitivitätsanalyse für die Responderanalyse zum validierten Schwellenwert von −0,22 berechnet (siehe Abschnitt 4.4.1). So wurde angenommen, dass die Responderraten innerhalb der Gruppe der Abbrecher beider Behandlungsgruppen den Responderraten in der Placebo + MTX-Gruppe gleichen. In diesem Fall würden n = 213 Responder in der Etanercept + MTX-Gruppe versus n = 203 Responder in der Placebo + MTX-Gruppe resultieren. Daraus berechnete sich ein OR [95 %-KI] (asymptotisch) von 1,46 [0,77; 2,75]] (p = 0,251; unbedingter exakter Test: CSZ-Methode nach [217]). Es zeigte sich also kein statistisch signifikantes Ergebnis, sodass der Effekt dieser Studie nicht als robust eingestuft wurde.

Obwohl für die Studie 16.0014 der Effekt als robust eingestuft wurde, konnte für den körperlichen Funktionsstatus kein Beleg für einen Effekt abgeleitet werden, da die Studie 16.0014 deutlich kleiner ist als die Studie 0881A1-308-EU/AU und zudem einen sehr viel kürzeren Zeithorizont untersuchte.

Zusammenfassend ergibt sich hieraus ein Hinweis auf einen Nutzen von Etanercept hinsichtlich des körperlichen Funktionsstatus.

5.6.2.5 Soziales Funktionsniveau (Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben)

Aus einer von 2 Studien (0881A1-308-EU/AU) lagen Ergebnisse zum sozialen Funktionsniveau vor. Für die Erhebung des sozialen Funktionsniveaus wurden die folgenden Aspekte erhoben:

- krankheitsbedingte Beendigung der Arbeitstätigkeit

- krankheitsbedingte Reduktion der Arbeitstage
- krankheitsbedingter Arbeitsausfall

Die Ergebnisse wurden aus dem nachfolgend beschriebenen Grund nicht in die vorliegende Nutzenbewertung einbezogen. Diese Endpunkte wurde nur an einem kleinen Teil der relevanten randomisierten Patienten untersucht (21 %). Dies war darauf zurückzuführen, dass dieser Endpunkt in einem Amendment definiert worden war und laut Studienbericht somit die Fragen zum sozialen Funktionsniveau nicht mehr allen Patienten ausgehändigt werden konnten. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde infrage gestellt, dass die Strukturgleichheit aufrechterhalten wurde.

Hieraus ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen von Etanercept hinsichtlich des sozialen Funktionsniveaus.

5.6.2.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Nur aus einer von 2 Studien (0881A1-308-EU/AU) lagen Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Diese wurde jeweils als absolute Änderung im Vergleich zu Studienbeginn ausgewertet. Erhoben wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem Instrument EQ-5D (siehe Anhang E).

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 198 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den absoluten Änderungen auf dem EQ-5D auf Endpunktebene. Für die Ergebnisse wurde auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet, weil unter Placebo + MTX deutlich mehr Patienten die Studie frühzeitig abgebrochen hatten als unter Etanercept + MTX. Trotz LOCF-Auswertung waren relevante Verzerrungen der Ergebnisse dadurch möglich. Für diese Patienten wurden zwar die zuletzt verfügbaren Beobachtungen fortgeschrieben (LOCF), aber damit war eine relevante Verzerrung des Effektschätzers möglich.

Tabelle 198: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: gesundheitsbezogene Lebensqualität (Etanercept)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
16.0014	Endpunkt nicht untersucht					
0881A1-308-EU/AU (TEMPO)	niedrig	ja	nein[a]	ja	ja	hoch[a]

(Fortsetzung)

Tabelle 198: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: gesundheitsbezogene Lebensqualität (Etanercept) (Fortsetzung)

a: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 5 %, Kontrolle: 17 %; Gruppenunterschied 12 Prozentpunkte). ITT: Intention-to-Treat

Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

In Tabelle 199 sind die Ergebnisse zu den absoluten Änderungen auf dem EQ-5D dargestellt.

Tabelle 199: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – EQ-5D-VAS 20 cm (Spanne 0 bis 100) (Etanercept)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert bei Studien-ende MW (SD)**[b]	**Absolute Änderungen im Vergleich zum Studienanfang (SE)**[b, c]	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[d]**; p-Wert**
16.0014 (24 Wochen)		Endpunkt nicht untersucht			
0881A1-308-EU-AU (TEMPO)[e] (164 Wochen)					
Etanercept + MTX	*231*	*40,3 (*k. A.*)*	*63,6* (k. A.)	23,3[e] (k. A.)	−12,8 [−22,50; −3,10][g]; *< 0,01*
Placebo + MTX	*228*	*38,2 (*k. A.*)*	*74,4* (k. A.)	36,1[e] (k. A.)	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: LOCF-Auswertung der ITT-Population
c: Positive Änderung bedeutet Verbesserung
d: Positive Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Etanercept + MTX.
e: hier als EuroQol bezeichnet.
f: Eigene Berechnung (Differenz der Werte zu Studienende und Studienbeginn)
g: Eigene Berechnung aus absoluten Änderungen in den Behandlungsgruppen und p-Wert des Effektschätzers (unter konservativer Annahme p = 0,01)

EQ-5D: Euro QoL –5D Health State evaluation, ITT: Intention-to-Treat, k .A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, VAS: visuelle Analogskala

Für den zum EQ-5D gehörenden Single Utility Index lagen aus dieser Studie keine Daten vor. Es fanden sich lediglich Angaben zur VAS. Hierzu zeigte die Studie ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Etanercept + MTX. Da kein skalenspezifisch validiertes bzw. etabliertes Relevanzkriterium für den Gruppenunterschied oder keine Responderanalyse zu einer validierten bzw. etablierten MID vorlag, wurde auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) für die Relevanzbewertung zurückgegriffen. Es zeigte sich eine SMD [95 %-KI] von −0,24 [−0,42; −0,06]. Das 95 %-KI der SMD des Gesamtschätzers lag nicht vollständig unterhalb der

Irrelevanzschwelle von −0,2. Daher konnte nicht ausgeschlossen werden, dass der Effekt möglicherweise in einem irrelevanten Bereich lag. Unabhängig davon waren die Ergebnisse zum EQ-5D aufgrund der fehlenden Ergebnisse zum Single Utility Index insgesamt allerdings nicht einschätzbar.

Hieraus ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen von Etanercept hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

5.6.2.7 Gesamtmortalität

Aus beiden eingeschlossenen Studien lagen Ergebnisse zur Gesamtmortalität zu diesem Endpunkt vor. Keine Studie war darauf ausgelegt, die Gesamtmortalität zu untersuchen, daher wurden für die vorliegende Nutzenbewertung die berichteten Todesfälle herangezogen.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Tabelle 200 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Todesfällen auf Endpunktebene. Für die Ergebnisse aus beiden Studien wurde auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. Es hatten jeweils unter Placebo + MTX deutlich mehr Patienten die Studie frühzeitig abgebrochen als unter Etanercept + MTX. Da diese Patienten für die Erfassung von Ereignissen nicht mehr zur Verfügung standen, kann dies zu relevanten Verzerrungen führen.

Tabelle 200: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Gesamtmortalität (Etanercept)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
16.0014	niedrig	unklar[a]	nein[b]	ja	ja	hoch[b, c]
0881A1-308-EU/AU (TEMPO)	niedrig	ja	nein[d]	ja	ja	hoch[d]

a: keine Informationen verfügbar.
b: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 0 %; Kontrolle:13 %; Gruppenunterschied 13 Prozentpunkte).
c: unklare Verblindung der Endpunkterhebung
d: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 5 %, Kontrolle: 17 %; Gruppenunterschied 12 Prozentpunkte).
ITT: Intention-to-Treat

Ergebnisse zur Gesamtmortalität

In Tabelle 201 sind die Ergebnisse zu den Todesfällen dargestellt.

Tabelle 201: Ergebnisse zur Gesamtmortalität (Etanercept)

Studie **Intervention**	**N**[a]	**Todesfälle** **n (%)**
16.0014 (24 Wochen)		
Etanercept + MTX	59	0 (0)
Placebo + MTX	30	0 (0)
Gruppenunterschied: p-Wert		1[b]
0881A1-308-EU/AU (TEMPO) (164 Wochen)		
Etanercept + MTX	231	*2 (0,9)*[c, d]
Placebo + MTX	228	*1 (0,4)*[c, d]
Gruppenunterschied: p-Wert		0,585[b]

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl ausgewerteter Patienten, relevante Abweichungen von der randomisierten Population werden in separaten Fußnoten vermerkt.
b: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [217])
c: Prozentwerte: eigene Berechnung.
d: Einschließlich der Todesfälle der Patienten mit Therapiewechsel
MTX: Methotrexat, n: Anzahl Todesfälle

Die Ergebnisse zu den Todesfällen der beiden Studien wurden nicht metaanalytisch zusammengefasst (siehe oben). Für beide Studien zeigte sich ein nicht statistisch signifikantes Ergebnis, wobei in der Studie 16.0014 keine Todesfälle auftraten.

Zusammenfassend ergibt sich kein Beleg für einen Schaden von Etanercept hinsichtlich Gesamtmortalität.

5.6.2.8 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Der Endpunkt unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurde anhand von SUE, Studienabbrüchen wegen UE sowie der Gesamtrate der UE operationalisiert.

Darüber hinaus wurden als spezielles UE schwerwiegende Infektionen sowie die Gesamtrate der Infektionen für die vorliegende Bewertung herangezogen. Auch hierzu lagen jeweils aus beiden Studien Ergebnisse vor.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen

In Tabelle 203 finden sich die Angaben zum Verzerrungspotenzial zu unerwünschten Ereignissen auf Endpunktebene. Für die Ergebnisse aus beiden Studien wurde auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. Unter Placebo + MTX hatten deutlich mehr Patienten die Studie frühzeitig abgebrochen als unter Etanercept + MTX. Da diese Patienten

für die Erfassung von Ereignissen nicht mehr zur Verfügung standen, kann dies zu relevanten Verzerrungen führen. Für die Studie 16.0014 blieb zudem unklar, ob die Endpunkterhebung verblindet war.

Tabelle 202: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Etanercept)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
16.0014	niedrig	unklar[a]	nein[b]	ja	ja	hoch[b, c]
0881A1-308-EU/AU (TEMPO)	niedrig	ja	nein[d]	ja	ja	hoch[d]

a: keine Informationen verfügbar
b: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 0 %; Kontrolle: 13 %; Gruppenunterschied 13 Prozentpunkte).
c: unklare Verblindung
d: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 5 %, Kontrolle: 17 %; Gruppenunterschied 12 Prozentpunkte).
ITT: Intention-to-Treat

Ergebnisse zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen

SUE, Abbruch wegen UE, Gesamtrate UE

In Tabelle 203 finden sich die Ergebnisse zu den SUE, zu den Studienabbrüchen wegen UE sowie zur Gesamtrate der UE.

Tabelle 203: Ergebnisse zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Etanercept)

Studie **Intervention**	**N**[a]	**Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis** **n (%)**	**Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse** **n (%)**	**Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis** **n (%)**
16.0014 (24 Wochen)				
Etanercept + MTX	*59*	*2 (3,4)*[b]	*2* (3,4)[b]	*30 (51)*
Placebo + MTX	*30*	*3 (10)*[b]	*1* (3,3)[b]	*12 (40)*
Gruppenunterschied: p-Wert		0,228[c]	1,000[c]	0,403[c]
0881A1-308-EU/AU (TEMPO) (164 Wochen)				
Etanercept + MTX	*231*	*62* (26,8)[b]	*46 (20)*	*211 (91,3)*
Placebo + MTX	*228*	*49* (21,5)[b]	*60 (26)*	*205 (89,9)*
Gruppenunterschied: p-Wert		0,214[c]	0,123[c]	0,636[c]

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl ausgewerteter Patienten, relevante Abweichungen von der randomisierten Population werden in separaten Fußnoten vermerkt.
b: Prozentwert selbst errechnet
c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [217])
MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Ereignis

Beide Studien zeigten sowohl für die SUE, die Studienabbrüche wegen UE als auch für die Gesamtrate der UE nicht statistisch signifikante Ergebnisse (die Ergebnisse zu den SUE enthielten auch schwerwiegende Infektionen).

Hieraus ergibt sich kein Beleg für einen Schaden von Etanercept hinsichtlich SUE, Abbüchen wegen UE oder der Gesamtrate von UE.

Infektionen

In Tabelle 204 sind die Ergebnisse zu den schwerwiegenden Infektionen und zur Gesamtrate von Infektionen dargestellt.

Tabelle 204: Ergebnisse zu speziellen unerwünschten Arzneimittelwirkungen – Infektionen (Etanercept)

Studie **Intervention**	**N**[a]	**Patienten mit mindestens einer schwerwiegenden Infektion** **n (%)**	**Patienten mit mindestens einer Infektion** **n (%)**
16.0014 (24 Wochen)			
Etanercept + MTX	59	*1 (2)*[b]	*30* (51)
Placebo + MTX	30	*0 (0)*	*19* (63)
Gruppenunterschied: p-Wert		0,496[c]	0,315[c]
0881A1-308-EU/AU (TEMPO) (164 Wochen)			
Etanercept + MTX	231	17 (7,4)	*186 (80,5)*
Placebo + MTX	228	19 (8,3)	*178 (78,1)*
Gruppenunterschied: p-Wert		0,768[c]	0,538[c]

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl ausgewerteter Patienten, relevante Abweichungen von der randomisierten Population werden in separaten Fußnoten vermerkt.
b: Anzahl der schwerwiegenden Infektionen; Grad 3 als „schwerwiegend“ definiert
c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [217])
MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Ereignis

Beide Studien zeigten sowohl für die schwerwiegenden Infektionen als auch für die Gesamtrate der Infektionen nicht statistisch signifikante Ergebnisse.

Hieraus ergibt sich kein Beleg für einen Schaden von Etanercept hinsichtlich schwerwiegender Infektionen oder der Gesamtrate der Infektionen.

Zusammenfassung der Ergebnisse zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Zusammenfassend ergibt sich kein Beleg für einen Schaden von Etanercept hinsichtlich hinsichtlich SUE, Abbrüchen wegen UE, der Gesamtrate von UE, schwerwiegender Infektionen oder der Gesamtrate der Infektionen.

5.6.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Es lagen keine für den vorliegenden Bericht relevanten Subgruppenanalysen, wie in Abschnitt 4.4.4 definiert, vor.

5.6.4 Zusammenfassung der Beleglage: Etanercept

Eine ausführliche Zusammenfassung der Ergebnisse zu Etanercept findet sich in Abschnitt 5.12.

Tabelle 205 fasst zusammen, welche Vergleiche für die Untersuchung von Etanercept vorlagen, die Anzahl der in den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studien sowie der Patienten.

Tabelle 205: Zusammenfassende Übersicht zu identifizierten Vergleichen, zur Anzahl eingeschlossener Studien und Patienten für Etanercept

Intervention + MTX	**Kontrolle + MTX**	**Anzahl der Studien**	**Anzahl der Patienten**
Etanercept	Placebo	2 (2 publiziert)	548
MTX: Methotrexat			

Tabelle 206 enthält die Information, für welche der insgesamt in allen Studien identifizierten patientenrelevanten Endpunkte bzw. Operationalisierungen Daten für die vorliegende Nutzenbewertung vorlagen, und auch die Zusammenfassung der Beleglage.

Tabelle 206: Zusammenfassung der Beleglage für Etanercept

Prüfintervention		**Symptomatik der rheumatoiden Arthritis**											**LQ**		**Unerwünschte Arzneimittelwirkungen**				
	Remission	**Schmerzhafte Gelenke**	**Geschwollene Gelenke**	**Schmerz**	**Globale Einschätzung der KA durch den Patienten**	**Allgemeine Gesundheit**	**Morgensteifigkeit**	**Fatigue**	**Schlafqualität**	**Strukturelle Gelenkveränderungen**	**Körperlicher Funktionsstatus**	**Soziales Funktionsniveau**	**EQ-5D**	**Gesamtmortalität**	**Schwerwiegende UE**	**Abbruch UE**	**UE**	**Schwerwiegende Infektionen**	**Infektionen**
ETA	⇑	⇑	⇑	⇔	⇔	⇔	⇑	-	-	-	⇑	-[a]	⇔[b]	⇔	⇔	⇔	⇔	⇔	⇔

a: 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.
b: Aufgrund fehlender Ergebnisse zum Single Utility Index sind die Ergebnisse zum EQ-5D nicht einschätzbar.

⇑: Hinweis auf einen (Zusatz-)Nutzen oder Hinweis auf einen geringeren Schaden der Prüfintervention

⇗: Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden der Prüfintervention

⇔: kein Anhaltspunkt für, Hinweis auf, Beleg für einen (Zusatz-)Nutzen oder geringeren Schaden der Prüfintervention

-: keine Daten berichtet

ETA: Etanercept, EQ-5D: EuroQuol-5D, KA: Krankheitsaktivität, LQ: Lebensqualität, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se)

5.7 Golimumab

5.7.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

5.7.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In Tabelle 207 bis Tabelle 212 sind die Angaben zum Studiendesign und zum jeweils untersuchten Patientenkollektiv der 3 zu Golimumab eingeschlossenen Studien dargestellt.

Alle 3 Studien waren randomisiert, doppelblind und multizentrisch durchgeführt. Jede Studie schloss Zentren in voneinander abweichenden Regionen ein: Zentren westlicher Industrienationen, Lateinamerikas, Osteuropas sowie Asiens (C0524T06), ausschließlich japanische Zentren (JNS012-JPN-03) und ausschließlich Zentren westlicher Industrienationen (C0524T11). Die relevanten Vergleiche waren placebokontrolliert, und alle Patienten erhielten MTX als Kombinationspräparat. Die für den vorliegenden Bericht relevante Anzahl der eingeschlossenen Patienten lag zwischen 179 und 222 (insgesamt: 606). Aus der Studie C0524T11 erfüllte ausschließlich eine Teilpopulation alle Einschlusskriterien der vorliegenden Nutzenbewertung. Der Anteil der Patienten, der zulassungsgemäß Golimumab 50 mg kombiniert mit MTX erhielt war < 80 % der Gesamtpopulation. Es lagen für diese Teilpopulation jedoch relevante Analysen vor.

Die Studiendauern betrugen in allen Studien jeweils 24 Wochen.

Alle Studien hatten mehr als 2 Behandlungsarme, von denen jeweils 2 für die vorliegende Nutzenbewertung relevant waren. So wurden in den Studien neben der zulassungsgemäßen Anwendung von Golimumab jeweils auch weitere, nicht zulassungskonforme Dosierungen von Golimumab untersucht.

Lediglich die Studie C0524T06 hatte einen patientenrelevanten primären Endpunkt.

Therapieanpassungen nach unzureichendem Ansprechen auf die Intervention waren in allen 3 Studien ab Studienwoche 16 möglich (siehe Tabelle 208). Eine solche Therapieanpassung bestand jeweils für Patienten aus der Golimumab + MTX-Gruppe in einer Dosissteigerung auf Golimumab 100 mg und für Patienten aus der Placebo + MTX-Gruppe in der Umstellung auf Golimumab 50 mg.

In Tabelle 209 und Tabelle 210 sind jeweils die relevanten Ein- und Ausschlusskriterien sowie die relevanten Vorbehandlungen zum Studieneinschluss genannt. Das Einschlussalter hatte bei ≥ 18 Jahren (C0524T06, C0524T11) bzw. zwischen 20 und 75 Jahren (JNS012-JPN-03) gelegen. In allen 3 Studien sollten die Patienten mindestens je 4 geschwollene und 4 schmerzhafte Gelenke haben. In den Studien C0524T06 und JNS012-JPN-03 war an den definierten Laborparametern abzulesen, dass eine Entzündung vorliegen musste. Nur für die japanische Studie lagen keine Angaben zu einer geforderten Krankheitsdauer vor, während die beiden anderen Studien Patienten mit einer Krankheitsdauer ab 3 Monaten einschlossen.

In allen Studien waren DMARDs (außer MTX) auszuwaschen. MTX, Kortikosteroide und NSAID waren auf eine stabile Dosis einzustellen.

Tabelle 211 und Tabelle 213 enthalten die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Vor- bzw. Begleitbehandlungen bei Studienbeginn. Die Population der Studie C0524T11 unterschied sich von denen der anderen beiden Studien grundsätzlich darin, dass alle Patienten vor Studienbeginn mit einem TNF-α-Inhibitoren vorbehandelt waren. Das mittlere Alter der Patienten dieser Studie (54 bzw. 55 Jahre) lag nur wenig über dem der anderen beiden Studien (50 bzw. 51 Jahre). In allen 3 Studien lag der Frauenanteil mit meist über 80 % deutlich über dem der Männer. Die mittlere Erkrankungsdauer der Patienten in den beiden Studien C0524T06 und JNS012-JPN-03 waren vergleichbar (zwischen 7 und 9 Jahren), in der Studie C05224T11 war sie mit ca. 12 Jahren etwas länger. Der körperliche Funktionsstatus (HAQ) der Patienten war in der japanischen Studie (JNS012-JPN-03) mit ca. 1,0 besser als in den anderen beiden Studien.

Für keine der Studien lagen Informationen dazu vor, wie viele DMARDs (bzw. TNF-α-Inhibitoren für die Studie C0524T11 bezüglich der relevanten Studienpopulation) die Patienten in der Vergangenheit bereits eingenommen hatten. In den Studien C0524T06 und JNS012-JPN-03 hatten die Patienten zuvor keine TNF-α-Inhibitoren eingenommen. Die mittlere wöchentliche MTX-Dosis betrug in der Studie JNS012-JPPN-03 mit ca. 7,5 mg weniger als die Hälfte als in den anderen beiden Studien. Für die Studien C0524T06 und JNS012-JPPN-03 war angegeben, dass jeweils mehr als die Hälfte der Patienten begleitend Kortikosteroide erhalten hatten. In beiden Studien war der Anteil Patienten mit einer solchen Begleitbehandlung in der Golimumab + MTX-Gruppe deutlich höher als in der Placebo + MTX-Gruppe. Nur für die Studie C0524T06 wurde auch eine mittlere Dosis zu Studienbeginn berichtet. Für die Studie C0524T11 lagen zur Kortikoidtherapie keine Angaben für die relevante Population vor.

Tabelle 207: Eingeschlossene Studien – Übersicht (Golimumab)

Studie	Studiendesign / Interventionen	Zahl der randomisierten Patienten	Studien-dauer[a]	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien[b]
keine Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren					
C0524T06 (GO-FORWARD)	RCT, doppelblind, parallel 1. Golimumab 50 mg + MTX 2. Golimumab 100 mg + MTX[c] 3. Golimumab 100 mg + Placebo[c] 4. Placebo + MTX Jeweils: s. c., alle 4 Wochen	Gesamtzahl: 444 1. 89 2. 89 3. 133 4. 133	24 Wochen	Argentinien, Australien, Chile, Deutschland, Kanada, Mexiko, Neuseeland, Polen, Südkorea, Taiwan, Ungarn, USA 60 Zentren *2005–2007*	**Primäre:** ACR 20 % nach 14 Wochen, körperlicher Funktionsstatus nach 24 Wochen[d] **Sekundäre:** Remission, Symptomatik, körperlicher Funktionsstatus[d], *soziales Funktionsniveau (Teilhabe am beruflichen Leben), Lebensqualität,* unerwünschte Ereignisse
JNS012-JPN-03	*RCT, doppelblind, parallel* *1. Golimumab 50 mg* *2. Golimumab 100 mg*[c] *3. Placebo* *Jeweils:* ▪ *s. c., alle 4 Wochen:* ▪ *+ MTX*	Gesamtzahl: *269* *1. 89* *2. 90* *3. 90*	*24 Wochen*	*Japan* *90 Zentren* *2008–2010*[e]	**Primäre:** *ACR 20 nach 14 Wochen* **Sekundäre:** *Remission, Symptomatik, körperlicher Funktionsstatus, unerwünschte Ereignisse*
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren					
C0524T11 (GO-AFTER)	RCT, doppelblind, parallel 1. Golimumab 50 mg 2. Golimumab 100 mg[c] 3. Placebo Jeweils: ▪ s. c., alle 4 Wochen ▪ + DMARD	Gesamtzahl: 461 1. 153 2. 153 3. 155 Teilpopulation mit MTX als Kombinationstherapie[f]: *1. 103 (67,8 %)* *3. 102 (65,8 %)*	24 Wochen	Australien, Europa, Neuseeland, Nordamerika[g] 86 Zentren *2006–2007*	**Primäre:** *ACR 20 nach 14 Wochen* **Sekundäre:** *unerwünschte Ereignisse*

(Fortsetzung)

Tabelle 207: Eingeschlossene Studien – Übersicht (Golimumab) (Fortsetzung)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

a: Für die Nutzenbewertung relevante Studiendauer.
b:Extrahierte primäre Zielkriterien beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Extrahierte sekundäre Zielkriterien beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten Parametern für diese Nutzenbewertung.
c: Studienarm / -phase in folgenden Tabellen und in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da außerhalb der Zulassung bzw. nicht den Ein- / Ausschluss-kriterien der Nutzenbewertung entsprechend.
d: Unterschiedliche Operationalisierungen des körperlichen Funktionsstatus wurden sowohl als primäres als auch sekundäres Zielkriterium definiert
e: Das Studienende ist dem Studienbericht nicht explizit zu entnehmen. 2010 entspricht dem Datum der Studienberichterstellung.
f: relevant für die Nutzenbewertung
g: Aus der Studienpublikation ging die genaue Angabe hervor: Australien, Deutschland, Finnland, Kanada, Niederlande, Neuseeland, Österreich, Spanien, Großbritannien, USA

ACR: American College of Rheumatology, DMARD: Disease-Modifying Antirheumatic Drug, MTX: Methotrexat, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, s. c.: subkutan, TNF: Tumornekrosefaktor

Tabelle 208: Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen Studien (Golimumab)

Studie	Gruppe / Intervention[a]	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen[b]
keine Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren			
C0524T06 (GO-FORWARD)	▪ Golimumab 50 mg + MTX ▪ Placebo + MTX *MTX: Beibehalten der Dosis zum Studienanfang (+≥ 5 mg Folsäure oder Folinsäure)*	definiertes Kriterium: < 20 % Reduktion in SJC und TJC in Woche 16 Art der Anpassung: ▪ Golimumab 50 mg ➔ Golimumab 100 mg ▪ Placebo ➔ Golimumab 50 mg	▪ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (≤ 10 mg Prednison-Äquivalent/Tag); *Kortikosteroide ausschließlich aufgrund anderer Erkrankungen möglich: bronchial sowie nasal inhalative Kortikosteroide, Dosissteigerung der oralen oder Gabe von intravenösen Kortikoiden (Dauer: ≤ 2 Wochen)* ▪ *intraartikuläre Kortikosteroide: ≤ 2 Injektionen innerhalb 24 Wochen;* ▪ NSAIDs inklusive ASS und COX2-Inhibitoren: stabile Dosis[c] ▪ Analgetika: stabile Dosis[c]
JNS012-JPN-03	▪ *Golimumab 50 mg + MTX* ▪ *Placebo + MTX* *MTX: Beibehalten der Dosis zum Studienanfang (+ Folsäure: stabile Dosis)*	*definiertes Kriterium: < 20 % Reduktion in SJC und TJC in Woche 14* Art der Anpassung: *Ab Woche 16:* ▪ *Golimumab 50 mg ➔ Golimumab 100 mg* ▪ *Placebo ➔ Golimumab 50 mg*	▪ *orale Kortikosteroide: stabile Dosis (mehr als 1 Substanz gleichzeitig nicht erlaubt)* ▪ *NSAIDs: stabile Dosis* ▪ *Physiotherapie (Anpassung der Therapie war erlaubt sowie Absetzen bei Verbesserung der Krankheitsaktivität)*
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren			
C0524T11 (GO-AFTER)	▪ Golimumab 50 mg + MTX[d] ▪ Placebo + MTX[d] *MTX: Beibehalten der Dosis zum Studienanfang (+≥ 5 mg Folsäure oder Folinsäure)*	definiertes Kriterium: < 20 % Reduktion in SJC und TJC in Woche 16 Art der Anpassung: Wochen 16, 20: ▪ Golimumab 50 mg ➔ Golimumab 100 mg ▪ Placebo ➔ Golimumab 50 mg	▪ Orale Kortikosteroide: stabile Dosis (≤ 10 mg Prednison-Äquivalent/Tag); *Kortikosteroide ausschließlich aufgrund anderer Erkrankungen möglich: intravenöse sowie inhalative Kortikosteroide, Dosissteigerung der oralen oder Gabe von intravenösen Kortikoiden (Dauer: ≤ 2 Wochen)* ▪ *intraartikuläre Kortikosteroide: ≤ 2 Injektionen innerhalb 24 Wochen* ▪ *NSAIDs inklusive ASS und COX2-Inhibitoren: stabile Dosis*[c] ▪ *Weitere Analgetika: stabile Dosis*[c]

(Fortsetzung)

Tabelle 208: Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen Studien (Golimumab) (Fortsetzung)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

a: MTX-Dosisanpassungen aufgrund Toxizität wurden in dieser Tabelle nicht explizit dargestellt.
b: Hierunter werden ausschließlich relevante Begleittherapien dargestellt, z. B. Schmerztherapie, entzündungshemmende Medikamente oder Physiotherapie (sofern Daten hierzu vorliegen). Niedrig dosiertes ASS zur kardiovaskulären Prophylaxe wird nicht aufgeführt.
c: Kurzwirkende NSAIDs oder Analgetika nicht erlaubt < 6 Stunden vor einer Gelenkuntersuchung.
d: Für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation.

ASS: Acetylsalicylsäure, COX: Cyclooxygenase, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, NSAID: nichtsteroidale Entzündungshemmer (non steroidal anti-inflammatory drug)g, SJC: swollen joint count (Anzahl geschwollener Gelenke), TJC: tender joint count (Anzahl schmerzhafter Gelenke), TNF: Tumornekrosefaktor

Tabelle 209: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien (Golimumab)

Studie	Einschlusskriterien[a]	Ausschlusskriterien[b]
keine Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren		
C0524T06 (GO-FORWARD)	▪ Alter: ≥ 18 Jahre ▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987) ▪ Komponenten der Krankheitsaktivität: ▫ ≥ 4 geschwollene Gelenke[c], ▫ ≥ 4 schmerzhafte Gelenke[c] ▫ Mindestens 2 der nachfolgenden Kriterien: CRP ≥ 1,5 mg/dL oder BSG ≥ 28 mm/Std, Dauer der Morgensteifigkeit ≥ 30 Minuten, Knochenerosion, anti-CCP Antikörper-positiv oder RF-positiv bei Screening ▪ Krankheitsdauer: ≥ 3 Monate	▪ *intraartikuläre, -venöse oder -muskuläre Kortikosteroide (inklusive adreno-kortikotropischer Hormone) innerhalb der letzten 4 Wochen vor erstmaliger Einnahme der Studienmedikation* ▪ Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Rituximab in der Vergangenheit
JNS012-JPN-03	▪ *Alter: 20–75 Jahre* ▪ *Diagnose: ACR-Kriterien (1987)* ▪ *Komponenten der Krankheitsaktivität:* ▫ *≥ 4 geschwollene Gelenke[c],* ▫ *≥ 4 schmerzhafte Gelenke[c]* ▫ *Mindestens 2 der nachfolgenden Kriterien: CRP ≥ 1,5 mg/dL oder BSG ≥ 28 mm/Std, Dauer der Morgensteifigkeit ≥ 30 Minuten, Knochenerosion, anti-CCP Antikörper-positiv oder RF-positiv* ▪ *Krankheitsdauer: k. A.[d]*	▪ *intraartikuläre, -venöse, -muskuläre oder epidural injizierten Kortikosteroide innerhalb der letzten 4 Wochen vor erstmaliger Einnahme der Studienmedikation* ▪ *andere intraartikuläre Injektionen als Kortikosteroide innerhalb der letzten 3 Monate vor erstmaliger Einnahme der Studienmedikation* ▪ *TNFα-Antagonisten, Interleukin-6, Interleukin-1 in der Vergangenheit*
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren		
C0524T11 (GO-AFTER)	▪ Alter: ≥ 18 Jahre ▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987) ▪ Komponenten der Krankheitsaktivität: ▫ ≥ 4 geschwollene Gelenke[c], ▫ ≥ 4 schmerzhafte Gelenke[c] ▪ Krankheitsdauer: ≥ 3 Monate	▪ *intraartikuläre, -venöse oder -muskuläre (inklusive adrenokortikotropischer Hormone) Kortikosteroide innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn* ▪ Rituximab in der Vergangenheit ▪ *Certolizumab pegol, Lenercept, Onercept in der Vergangenheit*

(Fortsetzung)

Tabelle 209: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien (Golimumab) (Fortsetzung)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.

a: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Altersbeschränkung, Diagnose, Diagnosesystem und -kriterien, Funktionsklassen, Komponenten der Krankheitsaktivität, sofern vorhanden (wie geschwollene, schmerzhafte Gelenke, Schmerz, CRP usw.), Krankheitsdauer. Beschreibung der relevanten Vorbehandlungen zum Studieneinschluss, siehe Tabelle 210).

b: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, ausgeschlossene Vorbehandlungen (biotechnologisch und synthetisch hergestellte DMARDs), ausgeschlossene begleitende Schmerztherapien oder entzündungshemmende Therapien. Angaben zum Washout aus den Ausschlusskriterien sind in der Tabelle 210 dargestellt.

c: Anzahl untersuchter Gelenke nicht angegeben.

d: Dem Studienbericht war zwar zu entnehmen, dass Personen eingeschlossen wurden, bei denen 3 Monate vor Registrierung für die Studie die Diagnose RA gestellt wurde, dies bezog sich aber vermutlich nicht auf die Krankheitsdauer.

ACR: American College of Rheumatology, BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, CCP: cyclic citrullinated peptide, CRP: C-reaktives Protein, DMARD: Disease-Modifying Antirheumatic Drug, RA: rheumatoide Arthritis, RF: rheumatoider Faktor,TNF: Tumornekrosefaktor

Tabelle 210: Beschreibung der relevanten Vorbehandlungen zum Studieneinschluss (Golimumab)

Studie	Vorbehandlung (inklusive Washout)
keine Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren	
C0524T06 (GO-FORWARD)	▪ MTX: ≥ 15 mg/Woche ≥ 3 Monaten (stabile Dosis von 15–25 mg/Woche ≥ 4 Wochen vor Screening) ▪ Bei Vorbehandlung mit oralen Kortikosteroiden: stabile Dosis ≥ 2 Wochen vor der ersten Studienmedikation (≤ 10 mg Prednison-Äquivalent/Tag) ▪ NSAID oder andere Analgetika: stabile Dosis ≥ 2 Wochen vor der ersten Studienmedikation ▪ Washout: ▫ DMARDs (außer MTX) oder Immunsuppressiva: ≥ 4 Wochen vor der ersten Studienmedikation ▫ Anakinra: ≥ 4 Wochen vor der ersten Studienmedikation ▫ Alefacept und Efalizumab: ≥ 3 Monate vor der ersten Studienmedikation
JNS012-JPN-03	▪ *MTX: 6 mg/ Woche ≥ 3 Monaten, stabile Dosis von 6–8 mg/Woche ≥ 4 Wochen vor der ersten Studienmedikation* ▪ *Bei Vorbehandlung mit oralen oder rektalen Kortikosteroiden: stabile Dosis ≥ 2 Wochen vor der ersten Studienmedikation (≤ 10 mg Prednison-Äquivalent/Tag)* ▪ *NSAID: stabile Dosis ≥ 2 Wochen* ▪ *Folsäure: stabile Dosis ≥ 4 Wochen* ▪ *Washout:* ▫ *DMARDs oder Immunsuppressiva (außer MTX): ≥ 4 Wochen vor der ersten Studienmedikation*
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren	
C0524T11 (GO-AFTER)	▪ ≥ 1 Dosis Etanercept, Adalimumab oder Infliximab ▪ MTX, Sulfasalazin und/oder Hydroxychloroquin: Therapie ≥ 12 Wochen und stabile Dosis ≥ 4 Wochen vor der ersten Studienmedikation ▪ Bei Vorbehandlung mit Kortikosteroiden: stabile Dosis ≥ 2 Wochen vor der ersten Studienmedikation (≤ 10 mg Prednison-Äquivalent/Tag) ▪ *Bei Vorbehandlung mit NSAID oder anderen Analgetika: stabile Dosis ≥ 2 Wochen vor der ersten Studienmedikation* ▪ Washout: ▫ DMARDs (außer MTX, Sulfasalazin oder Hydroxychloroquin): 4 Wochen vor der ersten Studienmedikation ▫ Infliximab: 12 Wochen vor der ersten Studienmedikation ▫ Adalimumab und Etanercept: 8 Wochen vor der ersten Studienmedikation ▫ Anakinra: 4 Wochen vor der ersten Studienmedikation ▫ Alefacept und Efalizumab: 3 Monate vor der ersten Studienmedikation
Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv:* unpublizierte Studie. DMARD: Disease-Modifying Antirheumatic Drug, MTX: Methotrexat, NSAID: nichtsteroidale Entzündungshemmer (non steroidal anti-inflammatory drug), TNF: Tumornekrosefaktor	

Tabelle 211: Charakterisierung der Studienpopulationen (Golimumab)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Alter [Jahre] MW (SD)**	**Geschlecht w / m [%]**	**Erkrankungsdauer [Jahre]**		**Funktionsstatus [HAQ] MW (SD)**	**Studien-abbrecher n (%)**	**Patienten mit Therapieanpassung n (%)**
				MW (SD)	**Median**			
keine Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren								
C0524T06 (GO-FORWARD)								
Golimumab + MTX	89	*50 (11)*	81/19	*7,3 (7,8)*	4,5	*1,4 (0,7)*	*1 (1)*	*15* (16,9)[b]
Placebo + MTX	133	*51 (12)*	82/18	*8,6 (7,9)*	6,5	*1,3 (0,7)*	*7 (5,3)*	*42*[c] (31,6)[b]
JNS012-JPN-03								
Golimumab + MTX	*89*	*50 (10)*	*85/15*	*8,8 (8,8)*	*6,4*	*1,0 (0,6)*	*5 (5,6)*[d]	*9* (10,1)[b]
Placebo + MTX	*90*	*51 (12)*	*83/17*	*8,7 (8,2)*	*6,4*	*1,0 (0,7)*	*4 (4,4)*[d]	*28* (31,1)[b]
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren								
C0524T11 (GO-AFTER)								
Golimumab + MTX	*127*[e]	*54 (11)*[f]	*74/26*[f]	*12,4 (9,2)*[f]	*9,6*	*1,6 (0,7)*[f]	k. A.[g]	24 (18,9)[b]
Placebo + MTX	*144*[e]	*55 (13)*[f]	*85/15*[f]	*12,4 (9,6)*[f]	*9,8*	*1,6 (0,6)*[f]	k. A.[g]	42 (29,2)[b]

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

a: Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf andere Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant
b: Prozentwerte: eigene Berechnung
c: Davon wurden 41 Patienten mit Golimumab behandelt.
d: Vor der Behandlung ausgeschlossen wurden 3 (3,4%) Patienten in der Golimumab-Gruppe und 2 (2,2%) Patienten in der Placebo-Gruppe.
e: Anzahl der in die Auswertungen eingeschlossenen Patienten. Bei 1 weiteren randomisierten Patienten ist unklar, ob und in welche der hier aufgeführten Gruppen er randomisiert wurde.
f: Bezogen auf die Gesamtpopulation: N (Golimumab) = 153; N (Placebo) = 155
g: Es liegen nur Angaben für die Gesamtpopulation vor: Golimumab: 12 (7,8), Placebo: 26 (16,8)

HAQ: Health Assessment Questionnaire, k. A.: keine Angabe, n: Anzahl Patienten, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung, TNF: Tumornekrosefaktor, w / m: weiblich / männlich

Tabelle 212: Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Golimumab)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Vorbehandlung**		**Begleitbehandlung zu Studienbeginn**		
		Anzahl DMARD[b] **MW (SD)**	**Anzahl Patienten mit TNF-α-Inhibitoren in der Vergangenheit** **n (%)**	**MTX Dosis [mg/Woche]** **MW (SD)**	**Kortikosteroide**	
					n (%)	**Dosis [mg/Tag]** **MW (SD)**
keine Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren						
C0524T06 (GO-FORWARD) (24 Wochen)						
Golimumab + MTX	89	k. A.	entfällt[c]	*17,3 (2,90)*	67 (75,3)	*6,7 (2,74)*
Placebo + MTX	133	k. A.	entfällt[c]	*17,0 (2,76)*	87 (65,4)	*7,0 (2,64)*
JNS012-JPN-03 (24 Wochen)						
Golimumab + MTX	*86*	k. A.	entfällt	*7,4 (0,9)*	*61 (70,9)*	k. A.
Placebo + MTX	*88*	k. A.	entfällt	*7,6 (0,8)*	*53 (60,2)*	k. A.
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren						
C0524T11 (GO-AFTER) (24 Wochen)						
Golimumab + MTX	*103*	k. A.[d]	103 (100)[e]	*16,8 (5,5)*	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	*102*	k. A.[d]	102 (100)[e]	*16,6 (5,3)*	k. A.	k. A.

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

a: Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf andere Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant
b: synthetisch hergestellte DMARDs, sofern nicht anders vermerkt
c: Alle zum Studienbeginn zugelassenen TNF-α-Inhibitoren waren ausgeschlossen.
d: gilt auch für die Anzahl von TNF-α-Inhibitoren
e: Angabe explizit ausschließlich für die Gesamtpopulation im Studienbericht vorhanden.

DMARD: Disease-Modifying Antirheumatic Drug, k. A.: keine Angaben, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Kortikosteroidbehandlung, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, TNF: Tumornekrosefaktor

5.7.1.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Um darzustellen, mit welcher Sicherheit sich ein Effekt oder das Fehlen eines Effektes aus einer Studie ableiten lässt, erfolgte eine Bewertung des Verzerrungspotenzials der in den Studien berichteten Ergebnisse.

Ergebnisse zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 213 beinhaltet die Bewertung des Verzerrungspotenzials der 3 eingeschlossenen Studien zu Golimumab + MTX. Nur für die Studie C0524T11 wurde auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. Die Analysen der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation waren ungeplant.

Tabelle 213: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene (Golimumab)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelndes Personal			
keine Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren							
C0524T06 (GO-FORWARD)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
JNS012-JPN-03	unklar[a]	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren							
C0524T11 (GO-AFTER)	ja	ja	ja	ja	nein[b]	ja	hoch[b]

a: Unzureichende Angaben im Studienbericht
b: Keine der Auswertungen für die relevante Teilpopulation war geplant.
TNF: Tumornekrosefaktor

Die Angaben zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene werden in den Abschnitten zu den einzelnen Endpunkten präsentiert.

5.7.2 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

In der Studie C0524T11 wurden ausschließlich Patienten untersucht, die bereits mit einen TNF-α-Inhibitoren vorbehandelt waren. In den anderen beiden Studien (C0524T06, JNS012-JPN-03) wurden solche Patienten ausgeschlossen. Die Patienten in der Studie C0524T11 waren somit in einem fortgeschritteneren Erkrankungsstadium, was sich auch in der mittleren Erkrankungsdauer und dem mittleren Funktionsstatus zeigte. Die Population dieser Studie wurde daher nicht als vergleichbar mit den Populationen der Studien C0524T06 und JNS012-JPN-03 angesehen, und die Ergebnisse der Studie C0524T11 wurden nicht mit den Ergebnissen der beiden anderen Studien metaanalytisch zusammengefasst. Es wurden für alle Endpunkte jeweils getrennte Gesamtaussagen getroffen.

5.7.2.1 Remission

Aus 2 von 3 Studien lagen Ergebnisse zur Remission vor. Nur für die Studie C0524T11 lagen für diesen Endpunkt keine Ergebnisse für die relevante Teilpopulation vor. In den anderen beiden Studien wurde der Endpunkt Remission jeweils mittels DAS 28 erhoben (siehe Anhang E). Als Remissionskriterium wurde DAS 28 < 2,6 verwendet.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Remission

Tabelle 214 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Anteil der Patienten mit DAS 28 < 2,6 auf Endpunktebene. Beide Studien hatten auf Endpunktebene ein niedriges Verzerrungspotenzial.

Tabelle 214: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Remission (Golimumab)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
keine Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren						
C0524T06 (GO-FORWARD)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
JNS012-JPN-03	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren						
C0524T11 (GO-AFTER)	Endpunkt nicht untersucht					
ITT: Intention-to-Treat, TNF: Tumornekrosefaktor						

Ergebnisse zur Remission

In Tabelle 215 sind die Ergebnisse zum Anteil Patienten, die einen DAS 28 < 2,6 erreicht hatten, dargestellt.

Tabelle 215: Ergebnisse zur Remission – DAS 28 (BSG) < 2,6 (Golimumab)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Remissionsrate n (%)**[b]	**Gruppenunterschied**[b] **Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert**
keine Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren			
C0524T06 (GO-FORWARD) (24 Wochen)			
Golimumab + MTX	89	18 (20,2)	OR[c]: 3,96 [1,64; 9,57]; < *0,001*
Placebo + MTX	133	8 (6,0)	
JNS012-JPN-03 (24 Wochen)			
Golimumab + MTX	*86*	*30 (34,9)*	OR[c]: 7,32 [2,86; 18,74]; < *0,001*
Placebo + MTX	*88*	*6 (6,8)*	
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren			
C0524T11 (GO-AFTER)	Endpunkt nicht untersucht		

(Fortsetzung)

Tabelle 215: Ergebnisse zur Remission – DAS 28 (BSG) < 2,6 (Golimumab) (Fortsetzung)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Zahl der Patienten in Auswertung
b: wenn nicht anders angegeben: LOCF-Auswertung
c: Eigene Berechnung, asymptotisch
BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, DAS: Disease Activity Score, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, OR: Odds Ratio, TNF: Tumornekrosefaktor

Abbildung 101 zeigt die Meta-Analyse der Ergebnisse zum Anteil Patienten mit DAS 28 < 2,6. Das Ergebnis dieser Analyse war statistisch signifikant.

Hieraus ergibt sich ein Beleg für einen Nutzen von Golimumab hinsichtlich der Remission.

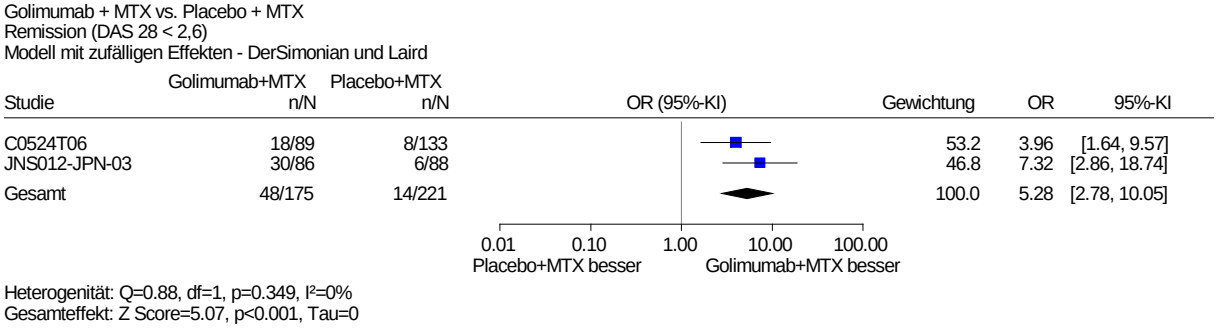


Abbildung 101: Meta-Analyse für den Endpunkt Remission (Golimumab)

DAS: Disease Activity Score, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Remission, N: Anzahl Patienten in der Auswertung, OR: Odds Ratio, vs: versus

5.7.2.2 Symptomatik der rheumatoiden Arthritis

5.7.2.2.1 Schmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke

Aus 2 von 3 Studien lagen Ergebnisse zu schmerzhaften bzw. geschwollenen Gelenken vor. Nur für die Studie C0524T11 lagen keine Ergebnisse für die relevante Studienpopulation vor. Es wurden die relativen Änderungen der Anzahl der schmerzhaften bzw. geschwollenen Gelenke im Vergleich zu Studienbeginn ausgewertet.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schmerzhaften Gelenken, geschwollene Gelenken

Tabelle 216 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den relativen Änderungen der Anzahl der schmerzhaften Gelenke und der geschwollenen Gelenke auf Endpunktebene. Auf Endpunktebene wurde für die Ergebnisse aus beiden Studien jeweils ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. Für die Studie C0524T06 hatten deutlich mehr Patienten der Placebo + MTX-Gruppe eine Therapieanpassung erhalten. Wegen des hohen

Unterschiedes und der Verwendung von LOCF als Ersetzungsverfahren ist ein verzerrender Einfluss auf den geschätzten Behandlungseffekt möglich. In der Studie JNS012-JPN-03 lag ein bedeutsamer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor, was die Anzahl Patienten mit Therapieanpassung betraf. Allerdings war die geplante Auswertung mittels LOCF von Patienten mit Therapieanpassung nicht umgesetzt worden, stattdessen fanden sich lediglich getrennte Darstellungen von Patienten mit bzw. ohne Therapieanpassung. Bei einer gemeinsamen Betrachtung für die vorliegende Nutzenbewertung war daher eine relevante Verzerrung des Behandlungseffekts, z. B. durch überlagerte Effekte (Behandlungseffekt durch Intervention sowie Behandlungseffekt durch Therapieanpassung), durch die Patienten mit Therapieanpassung möglich.

Tabelle 216: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte / geschwollene Gelenke (Golimumab)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
keine Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren						
C0524T06 (GO-FORWARD)	niedrig	ja	nein[a]	ja	ja	hoch[a]
JNS012-JPN-03	niedrig	ja	nein[b]	ja	ja	hoch[b]
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren						
C0524T11 (GO-AFTER)	Endpunkt nicht untersucht					

a: Bezogen auf die Gesamtpopulation: bedeutsamer Gruppenunterschied hinsichtlich Patienten mit Therapieanpassung (Prüfintervention: 16,9 %, Kontrolle: 31,6 %; Gruppenunterschied: 14,7 Prozentpunkte).
b: Die geplante LOCF-Analyse zur Ersetzung der Werte von Patienten mit Therapieanpassung wurde nicht durchgeführt. Es erfolgte lediglich eine getrennte Darstellung der Patientengruppen mit und ohne Therapieanpassung. Bezogen auf die Gesamtpopulation lag ein bedeutsamer Gruppenunterschied hinsichtlich Patienten mit Therapieanpassung vor (Prüfintervention: 10,1 %, Kontrolle: 31,1 %; Gruppenunterschied: 21 Prozentpunkte). Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden Patienten mit Therapieanpassung genauso wie Patienten ohne Therapieanpassung berücksichtigt (Dies konnte zu überlagerten Effekten führen.).
ITT: Intention-to-Treat, LOCF: Last observation carried forward, TNF: Tumornekrosefaktor

Ergebnisse zu schmerzhaften Gelenken

In Tabelle 217 sind die Ergebnisse zu den relativen Änderungen der Anzahl der schmerzhaften Gelenke dargestellt.

Tabelle 217: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte Gelenke (Golimumab)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studien-ende MW (SD)**	**Relative Änderung [%]**[b] **verglichen zu Studienbeginn**[c, d] **MW (SD)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[c, e]**; p-Wert**
keine Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren					
C0524T06 (GO-FORWARD)[f] (24 Wochen)					
Golimumab + MTX	*88*	*27,9 (15,76)*	k. A.	*−43,77 (56,91)*	−36,46 [−56,14; −16,78][g]; *< 0,001*
Placebo + MTX	*126*	*24,9 (14,70)*	k. A.	*−7,31 (89,81)*	
JNS012-JPN-03[f] (24 Wochen)					
Golimumab + MTX	*86*	*13,1 (8,38)*	k. A.	−69,85 (31,75)[h]	−28,11 [−40,87; −15,35][g]; k. A.
Placebo + MTX	*88*	*13,2 (7,83)*	k. A.	−41,74 (51,96)[h]	
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren					
C0524T11 (GO-AFTER) (24 Wochen)				Endpunkt nicht untersucht	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: absolute Änderung: keine Angabe
c: LOCF-Auswertung der ITT-Population
d: Negative Änderung bedeutet Verbesserung. Die Ergebnisse aus Studien, in denen positive Änderung als Verbesserung beschrieben wird, sind angepasst (Vorzeichen geändert).
e: Negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Golimumab + MTX.
f: basierend auf 66 Joint-count
g: eigene Berechnung
h: eigene Berechnung (mittlere Änderungen bei Patienten mit und ohne Therapieanpassung).
ITT: Intention-to-Treat, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, TNF: Tumornekrosefaktor

Abbildung 102 zeigt die Meta-Analyse der Ergebnisse zu den relativen Änderungen der Anzahl der schmerzhaften Gelenke. Es zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Golimumab + MTX. Beide Studien hatten endpunktbezogen hohes Verzerrungspotenzial. Hieraus würde sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Golimumab ergeben.

Das hohe Verzerrungspotenzial beider Studien beruhte auf bedeutsamen Unterschieden hinsichtlich der Anteile von Patienten, die eine Therapieanpassung erhalten hatten. Für die Studie JNS012-JPN-03 war aufgrund der überlagerten Effekte von einer konservativen Verzerrung auszugehen. Für die Studie C0524T06 war eine Sensitivitätsanalyse angezeigt, wie in Abschnitt 4.4.3 beschrieben. Abbildung 104 zeigt das Ergebnis dieser Sensitivitätsanalyse. Die Meta-Analyse zeigt weiterhin einen gleichgerichteten statistisch

signifikanten Unterschied zugunsten von Adalimumab + MTX. Der Effekt wurde daher insgesamt als robust eingestuft.

Hieraus ergibt sich ein Beleg für einen Nutzen für Golimumab hinsichtlich schmerzhafter Gelenke.

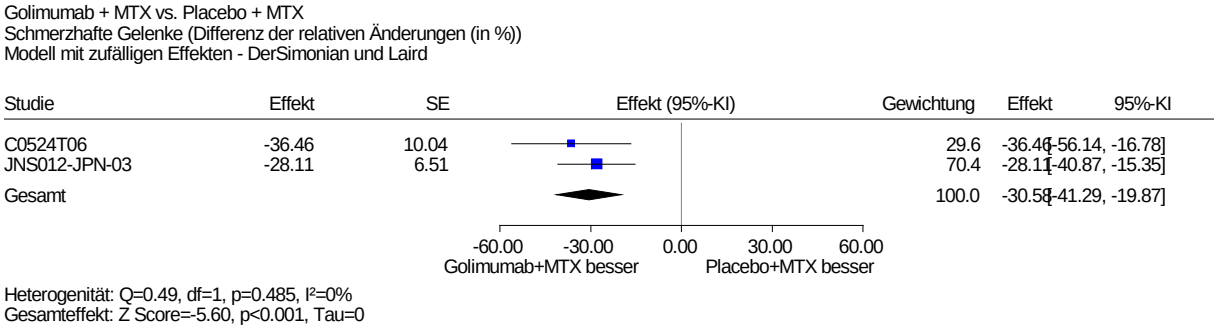


Abbildung 102: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte Gelenke (Golimumab)

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, SE: Standardfehler, vs: versus

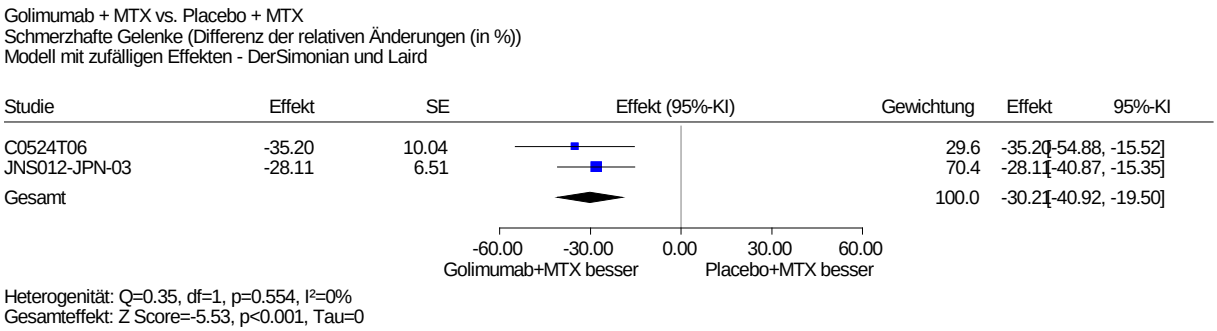


Abbildung 103: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte Gelenke (Golimumab) – Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses wegen bedeutsamer Unterschiede in Anteilen von Patienten mit Therapieanpassung in der Studie C0524T06

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, SE: Standardfehler, vs: versus

Ergebnisse zu geschwollenen Gelenken

In Tabelle 218 sind die Ergebnisse zu den relativen Änderungen der Anzahl der geschwollenen Gelenke dargestellt.

Tabelle 218: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – geschwollene Gelenke (Golimumab)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studien-ende MW (SD)**	**Relative Änderung [%]**[b] **verglichen zu Studienbeginn**[c, d] **MW (SD)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz**[c, e] **[95 %-KI]; p-Wert**
keine Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren					
C0524T06 (GO-FORWARD)[f] (24 Wochen)					
Golimumab + MTX	*88*	*16,8 (11,83)*	k. A.	*−51,80 (53,48)*	−30,34 [−46,73; −13,95][g]; *< 0,001*
Placebo + MTX	*126*	*14,8 (9,35)*	k. A.	*−21,46 (68,67)*	
JNS012-JPN-03[f] (24 Wochen)					
Golimumab + MTX	*86*	*11,8 (6,72)*	k. A.	−69,18 (36,12)[h]	−22,27 [−33,86; −10,68][g]; k. A.
Placebo + MTX	*88*	*11,4 (6,58)*	k. A.	−46.91 (41,76)[h]	
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren					
C0524T11 (GO-AFTER) (24 Wochen)			Endpunkt nicht untersucht		

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: Absolute Änderung: keine Angabe
c: LOCF-Auswertung der ITT-Population.
d: Negative Änderung bedeutet Verbesserung. Die Ergebnisse aus Studien, in denen positive Änderung als Verbesserung beschrieben wird, sind angepasst (Vorzeichen geändert).
e: Negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Golimumab + MTX.
f: basierend auch 66 Joint-count
g: eigene Berechnung
h: eigene Berechnung (mittlere Änderungen bei Patienten mit und ohne Therapieanpassung).
ITT: Intention-to-Treat, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, TNF: Tumornekrosefaktor

Abbildung 104 zeigt die Meta-Analyse der Ergebnisse zu den relativen Änderungen der Anzahl der geschwollenen Gelenke mit statistisch signifikantem Ergebnis zugunsten von Golimumab + MTX. Beide Studien hatten endpunktbezogen hohes Verzerrungspotenzial. Hieraus würde sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Golimumab ergeben.

Das hohe Verzerrungspotenzial beider Studien beruhte ausschließlich auf bedeutsamen Unterschieden hinsichtlich der Anteile von Patienten, die eine Therapieanpassung erhalten hatten. Für die Studie JNS012-JPN-03 war aufgrund der überlagerten Effekte von einer konservativen Verzerrung auszugehen. Für die Studie C0524T06 war eine Sensitivitätsanalyse angezeigt, wie in Abschnitt 4.4.3 beschrieben. Abbildung 105 zeigt das Ergebnis dieser Sensitivitätsanalyse. Die Meta-Analyse zeigt weiterhin einen

gleichgerichteten statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Adalimumab + MTX. Der Effekt wurde daher insgesamt als robust eingestuft.

Insgesamt ergibt hieraus sich ein Beleg für einen Nutzen für Golimumab hinsichtlich geschwollener Gelenke.

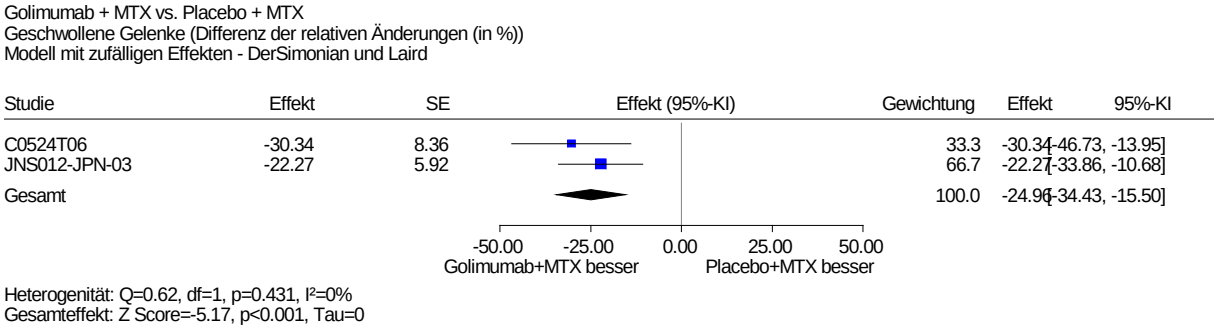


Abbildung 104: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – geschwollene Gelenke (Golimumab)

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, SE: Standardfehler, vs: versus

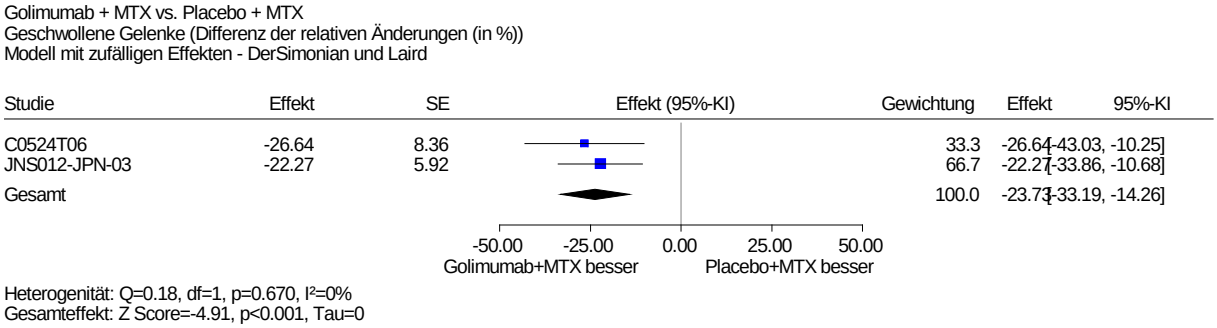


Abbildung 105: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – geschwollene Gelenke (Golimumab) – Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses wegen bedeutsamer Unterschiede in Anteilen von Patienten mit Therapieanpassung in der Studie C0524T06

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, SE: Standardfehler, vs: versus

5.7.2.2.2 Schmerz

Aus 2 von 3 Studien lagen Ergebnisse zum Schmerz vor. Nur für die Studie C0524T11 lagen keine Ergebnisse für die relevante Studienpopulation vor. In beiden Studien wurden die relativen Änderungen des Schmerzes im Vergleich zu Studienbeginn ausgewertet. Die Patienten hatten den Schmerz jeweils mittels einer visuellen Analogskala beurteilt (siehe Anhang E).

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Schmerz

Tabelle 219 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den relativen Änderungen auf der VAS zum Schmerz auf Endpunktebene. Für beide Studien wurde auf Endpunktebene für die Ergebnisse ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. In der Studie C0524T06 hatten deutlich mehr Patienten der Placebo + MTX-Gruppe eine Therapieanpassung erhalten als in der Golimumab + MTX-Gruppe. Wegen des hohen Unterschiedes und der Verwendung von LOCF als Ersetzungsverfahren war ein verzerrender Einfluss auf den geschätzten Behandlungseffekt möglich. In der Studie JNS012-JPN-03 lag ein bedeutsamer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor, was die Anzahl Patienten mit Therapieanpassung betraf. Bei einer gemeinsamen Betrachtung für die vorliegende Nutzenbewertung war daher eine relevante Verzerrung des Behandlungseffekts, z. B. durch überlagerte Effekte (Behandlungseffekt durch Intervention sowie Behandlungseffekt durch Therapieanpassung), durch die Patienten mit Therapieanpassung möglich.

Tabelle 219: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz (Golimumab)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
keine Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren						
C0524T06 (GO-FORWARD)	niedrig	ja	nein[a]	ja	ja	hoch[a]
JNS012-JPN-03	niedrig	ja	nein[b]	ja	ja	hoch[b]
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren						
C0524T11 (GO-AFTER)	Endpunkt nicht untersucht					

a: Bezogen auf die Gesamtpopulation: bedeutsamer Gruppenunterschied hinsichtlich Patienten mit Therapieanpassung (Prüfintervention: 16,9 %, Kontrolle: 31,6 %; Gruppenunterschied: 14,7 Prozentpunkte).
b: Die geplante LOCF-Analyse zur Ersetzung der Werte von Patienten mit Therapieanpassung wurde nicht durchgeführt. Es erfolgte lediglich eine getrennte Darstellung der Patientengruppen mit und ohne Therapieanpassung. Bezogen auf die Gesamtpopulation lag ein bedeutsamer Gruppenunterschied hinsichtlich Patienten mit Therapieanpassung vor (Prüfintervention: 10,1 %, Kontrolle: 31,1 %; Gruppenunterschied: 21 Prozentpunkte). Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden Patienten mit Therapieanpassung genauso wie Patienten ohne Therapieanpassung berücksichtigt (Dies konnte zu überlagerten Effekten führen.).
ITT: Intention-to-Treat, LOCF: Last-observation-carried-forward, TNF: Tumornekrosefaktor

Ergebnisse zum Schmerz

In Tabelle 220 sind die Ergebnisse zu den relativen Änderungen auf der VAS zum Schmerz dargestellt.

Tabelle 220: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz – VAS 100 mm (Golimumab)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studien-ende MW (SD)**	**Relative Änderung [%]**[b] **verglichen zu Studienbeginn**[c, d] **MW (SD)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[c, e]**; p-Wert**
keine Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren					
C0524T06 (GO-FORWARD)[f] (24 Wochen)					
Golimumab + MTX	*88*	*60,00 (23,20)*	k. A.	*−44,79 (41,47)*	−44,28 [−60,96; −27,6][g]; *< 0,001*
Placebo + MTX	*127*	*55,60 (23,70)*	k. A.	*−0,51 (81,92)*	
JNS012-JPN-03 *(24 Wochen)*					
Golimumab + MTX	*86*	*49,5 (23,80)*	k. A.	−39,07[h] *(k. A.)*	−21,53 [−45,90; 2,84][i]; k.A.
Placebo + MTX	*88*	*52,2 (22,86)*	k. A.	−17,54[h] (k. A.)	
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren					
C0524T11 (GO-AFTER) (24 Wochen)			Endpunkt nicht untersucht		

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: absolute Änderungen: keine Angabe
c: Wenn nicht anders angegeben, LOCF-Auswertung der ITT-Population
d: Negative Änderung bedeutet Verbesserung. Die Ergebnisse aus Studien, in denen positive Änderung als Verbesserung beschrieben wird, sind angepasst (Vorzeichen geändert).
e: Negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Golimumab + MTX.
f: VAS 10 cm wurde auf 100 mm umgerechnet.
g: Differenz und Konfidenzintervall: eigene Berechnung
h: Angaben im Studienbericht beziehen sich jeweils auf die Patienten mit und ohne Therapieanpassung in den beiden Behandlungsgruppen. Eigene Berechnung der jeweiligen Mittelwerte für die Placebo + MTX- bzw. Golimumab + MTX -Gruppe aus diesen Angaben
i: Eigene Berechnung aus relativen Änderungen unter Annahme von SD = 82 (größere der in C0524T06 beobachteten SDs) in beiden Gruppen.

ITT: Intention-to-Treat, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, TNF: Tumornekrosefaktor, VAS: visuelle Analogskala

Für die Ergebnisse zu den relativen Änderungen auf der VAS zum Schmerz fehlten im Studienbericht der Studie JNS012-JPN-03 Angaben zur Varianz. Für eine eigene Berechnung des 95 %-KI für die vorliegende Nutzenbewertung wurden deshalb die Varianzangaben der Studie C0524T06 herangezogen. Abbildung 106 zeigt die Meta-Analyse der Ergebnisse zum Schmerz. Es zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität ($p < 0,2$), sodass kein gemeinsamer Schätzer berechnet wurde. 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

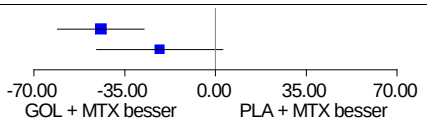
hierdurch nicht vollständig zu erklären wäre. Darüber hinaus zeigte sich bei den meisten anderen Endpunkten zu Golimumab + MTX keine solche Ergebnisheterogenität. Die Ergebnisse beider Studien zeigten die gleiche Ergebnisrichtung zugunsten von Golimumab + MTX, aber nur für die Studie C0524T06 statistische Signifikanz. Da keine skalenspezifisch validierten bzw. etablierten Relevanzkriterien für den Gruppenunterschied oder keine Responderanalysen zu einer validierten bzw. etablierten MID vorlagen, wurde auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) für die Relevanzbewertung zurückgegriffen (siehe Abbildung 107). Auch hier zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität. Nur das 95 %-KI der SMD der Studie C0524T06 lag vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von −0,2. Nur für diese Studie wurde daher davon ausgegangen, dass der Effekt nicht in einem sicher irrelevanten Bereich lag. Beide Studien hatten endpunktbezogen ein hohes Verzerrungspotenzial. Da die Studie C0524T06 jedoch das höhere Gewicht in der Meta-Analyse hatte, würde sich hieraus würde sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen von Golimumab ergeben.

Das hohe Verzerrungspotenzial beider Studien beruhte jeweils ausschließlich auf einem bedeutsamen Unterschied hinsichtlich der Anteile von Patienten, die eine Therapieanpassung erhalten hatten. Für die Studie JNS012-JPN-03 wurde keine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, da aufgrund der überlagerten Effekte von einer konservativen Verzerrung auszugehen war. Für die Studie C0524T06 war eine Sensitivitätsanalyse angezeigt, wie in Abschnitt 4.4.3 beschrieben. Abbildung 108 zeigt das Ergebnis dieser Sensitivitätsanalyse. Das 95 %-KI der SMD der Studie C0524T06 lag auch nach der Sensitivitätsanalyse vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von −0,2. Somit wurde das Ergebnis insgesamt als robust angesehen. Unter Berücksichtigung der Sensitivitätsanalysen ergibt sich damit ein Hinweis auf einen Nutzen von Golimumab. In der Meta-Analyse beider Studien zeigte sich auch in der Sensitivitätsanalyse eine bedeutsame Heterogenität ($p < 0,2$), sodass kein Gesamtschätzer dargestellt wurde. Eine künstliche Verkleinerung des Effekts der Studie C0524T06 führte dazu, dass keine bedeutsame Heterogenität mehr vorlag. Für einen dann berechneten Gesamtschätzer besteht die Möglichkeit, dass das 95 %-KI vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von −0,2 liegt, auch wenn dies nicht für beide Einzelstudien zutrifft. Dieses grundsätzlich konservative Vorgehen wurde hier angewendet. Es ist jedoch im vorliegenden Fall keine Situation denkbar, in der das 95 %-KI des gemeinsamen Schätzers vollständig unterhalb von −0,2 liegen würde. Dieses Vorgehen führte nicht zu einer Änderung der Aussage zum Nutzen von Golimumab.

Zusammenfassend ergibt sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Golimumab hinsichtlich Schmerz.

Golimumab + MTX vs. Placebo + MTX
Schmerz (VAS 100mm, Differenz der relativen Änderungen (in %))
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

Studie	Effekt	SE	Effekt (95%-KI)	Gewichtung	Effekt	95%-KI
C0524T06	-44.28	8.51		57.9	-44.28	[-60.96, -27.60]
JNS012-JPN-03	-21.53	12.43		42.1	-21.53	[-45.90, 2.84]



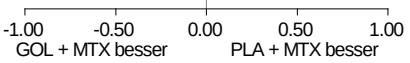
Heterogenität: Q=2.28, df=1, p=0.131, I²=56.1%

Abbildung 106: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz – VAS 100 mm (Golimumab)

GOL: Golimumab, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, PLA: Placebo, SE: Standardfehler, VAS: visuelle Analogskala, vs: versus

Golimumab + MTX vs. Placebo + MTX
Schmerz (VAS 100mm, Differenz der relativen Änderungen (in %))
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

Studie	GOL + MTX n	PLA + MTX n	Mittelwert-differenz	gepoolte SD	Hedges' g (95%-KI)	Gewichtung	Hedges' g	95%-KI
C0524T06	88	127	-44.28	61.36		50.7	-0.72	[-1.00, -0.44]
JNS012-JPN-03	86	88	-21.53	82.00		49.3	-0.26	[-0.56, 0.04]



Heterogenität: Q=4.80, df=1, p=0.028, I²=79.2%

Abbildung 107: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz – VAS 100 mm (Golimumab)

GOL: Golimumab, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten in der Auswertung, PLA: Placebo, SD: Standardabweichung, VAS: visuelle Analogskala, vs: versus

Golimumab + MTX vs. Placebo + MTX
Schmerz (VAS 100mm, Differenz der relativen Änderungen (in %))
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

Studie	GOL + MTX n	PLA + MTX n	Mittelwert-differenz	gepoolte SD	Hedges' g (95%-KI)	Gewichtung	Hedges' g	95%-KI
C0524T06	88	127	-44.19	61.36		50.7	-0.72	[-1.00, -0.44]
JNS012-JPN-03	86	88	-21.53	82.00		49.3	-0.26	[-0.56, 0.04]

Heterogenität: Q=4.77, df=1, p=0.029, I²=79.0%

Abbildung 108: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz – VAS 100 mm (Golimumab) – Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses wegen bedeutsamer Unterschiede in Anteilen von Patienten mit Therapieanpassung in der Studie C0524T06

GOL: Golimumab, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten in der Auswertung, PLA: Placebo, SD: Standardabweichung, VAS: visuelle Analogskala, vs: versus

5.7.2.2.3 Globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten

Aus 2 von 3 Studien lagen Ergebnisse zur globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten vor. Nur für die Studie C0524T11 lagen keine Ergebnisse für die relevante Studienpopulation vor. In beiden Studien wurden die relativen Änderungen der globalen Einschätzung im Vergleich zu Studienbeginn ausgewertet. Die Patienten hatten die globale Einschätzung der Krankheitsaktivität mittels einer visuellen Analogskala beurteilt (siehe Anhang E).

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten

Tabelle 221 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den relativen Änderungen auf der VAS zur globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten auf Endpunktebene. Für beide Studien wurde auf Endpunktebene für die Ergebnisse ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. Für die Studie C0524T06 hatten deutlich mehr Patienten der Placebo + MTX-Gruppe eine Therapieanpassung erhalten als in der Golimumab + MTX-Gruppe. Wegen des hohen Unterschiedes und der Verwendung von LOCF als Ersetzungsverfahren war ein verzerrender Einfluss auf den geschätzten Behandlungseffekt möglich. In der Studie JNS012-JPN-03 lag ein bedeutsamer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor, was die Anzahl Patienten mit Therapieanpassung betraf. Bei einer gemeinsamen Betrachtung für die vorliegende Nutzenbewertung war daher eine relevante Verzerrung des Behandlungseffekts, z. B. durch überlagerte Effekte (Behandlungseffekt durch Intervention sowie Behandlungseffekt durch Therapieanpassung), durch die Patienten mit Therapieanpassung möglich.

Tabelle 221: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (Golimumab)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
keine Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren						
C0524T06 (GO-FORWARD)	niedrig	ja	nein[a]	ja	ja	hoch[a]
JNS012-JPN-03	niedrig	ja	nein[a]	ja	ja	hoch[b]
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren						
C0524T11 (GO-AFTER)	Endpunkt nicht untersucht					

a: Bezogen auf die Gesamtpopulation: bedeutsamer Gruppenunterschied hinsichtlich Patienten mit Therapieanpassung (Prüfintervention: 16,9 %, Kontrolle: 31,6 %; Gruppenunterschied: 14,7 Prozentpunkte).
b: Die geplante LOCF-Analyse zur Ersetzung der Werte von Patienten mit Therapieanpassung wurde nicht durchgeführt. Es erfolgte lediglich eine getrennte Darstellung der Patientengruppen mit und ohne Therapieanpassung. Bezogen auf die Gesamtpopulation lag ein bedeutsamer Gruppenunterschied hinsichtlich Patienten mit Therapieanpassung vor (Prüfintervention: 10,1 %, Kontrolle: 31,1 %; Gruppenunterschied: 21 Prozentpunkte). Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden Patienten mit Therapieanpassung genauso wie Patienten ohne Therapieanpassung berücksichtigt (Dies konnte zu überlagerten Effekten führen.).
ITT: Intention-to-Treat, LOCF: Last observation carried forward, TNF: Tumornekrosefaktor

Ergebnisse zur globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten

In Tabelle 222 sind die Ergebnisse zu den relativen Änderungen auf der VAS zur globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten dargestellt.

Tabelle 222: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten – VAS 100 mm (Golimumab)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studienende MW (SD)**	**Relative Änderung [%]**[b] **verglichen zu Studienbeginn**[c, d] **MW (SD)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[c, e]**; p-Wert**
keine Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren					
C0524T06 (GO-FORWARD)[f] (24 Wochen)					
Golimumab + MTX	*88*	*58,1 (24,2)*	k. A.	*−37,23 (58,39)*	−51,84 [−79,98; −23,70][g]; *< 0,001*
Placebo + MTX	*127*	*54,0 (24,8)*	k. A.	*14,61 (145,81)*	
JNS012-JPN-03 *(24 Wochen)*					
Golimumab + MTX	*86*	*46,1 (23,07)*	k. A.	14,59[j] (k. A.)	0,80 [−42,59; 44,19][i]; k. A.
Placebo + MTX	*88*	*50,7 (22,63)*	k. A.	13,79[j] (k. A.)	
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren					
C0524T11 (GO-AFTER) (24 Wochen)			Endpunkt nicht untersucht		

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: absolute Änderung: keine Angabe
c: Wenn nicht anders angegeben, LOCF-Auswertung der ITT-Population
d: Negative Änderung bedeutet Verbesserung. Die Ergebnisse aus Studien, in denen positive Änderung als Verbesserung beschrieben wird, sind angepasst (Vorzeichen geändert).
e: Negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Golimumab + MTX.
f: VAS 10 cm wurde auf 100 mm umgerechnet.
g: Differenz und Konfidenzintervall: eigene Berechnung
h: Angaben im Studienbericht beziehen sich jeweils auf die Patienten mit und ohne Therapieanpassung in den beiden Behandlungsgruppen. Eigene Berechnung der jeweiligen Mittelwerte für die Placebo + MTX- bzw. Golimumab + MTX-Gruppe aus diesen Angaben
i: Eigene Berechnung aus relativen Änderungen unter Annahme von SD = 146 (größere der in C0524T06 beobachteten SDs) in beiden Gruppen.
k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standard-abweichung, TNF: Tumornekrosefaktor, VAS: visuelle Analogskala

Für Studie JNS012-JPN-03 musste der Gruppenunterschied selbst berechnet werden, hier wurden die Varianzangaben der Studie C0524T06 herangezogen. Abbildung 109 zeigt die Meta-Analyse der Ergebnisse zu den relativen Änderungen auf der VAS zur globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten. Es zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität ($p < 0,2$), sodass kein gemeinsamer Schätzer berechnet wurde. 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. Darüber hinaus zeigte sich bei den meisten anderen Endpunkten zu Golimumab + MTX keine

solche Ergebnisheterogenität. Abbildung 109 zeigte, dass die Ergebnisse der Studien nicht gleichgerichtet waren. Während das Ergebnis der Studie C0524T06 statistisch signifikant zugunsten Golimumab + MTX ausfiel, lag der Punktschätzer der Studie JNS012-JPN-03 knapp zugunsten der Kontrollgruppe, allerdings nicht statistisch signifikant. Die Effektrichtungen beider Studien waren also nicht gleich.

Hieraus ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen von Golimumab hinsichtlich der globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten.

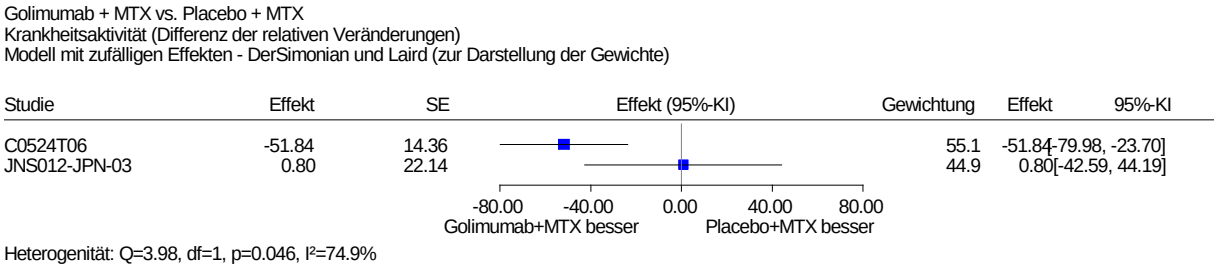


Abbildung 109: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten – VAS 100 mm (Golimumab)

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, SE: Standardfehler, VAS: visuelle Analogskala, vs: versus

5.7.2.2.4 Einschätzung der allgemeinen Gesundheit durch den Patienten

Die Einschätzung der allgemeinen Gesundheit durch den Patienten wurde in den für den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studien zu Golimumab + MTX nicht untersucht.

5.7.2.2.5 Morgensteifigkeit

Morgensteifigkeit wurde in den für den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studien zu Golimumab+ MTX nicht untersucht.

5.7.2.2.6 Fatigue

Nur für eine von 3 Studien (C0524T06) lagen Ergebnisse zur Fatigue vor. Die Fatigue wurde als relative Änderung im Vergleich zu Studienbeginn ausgewertet. Zur Erhebung der Fatigue wurde das Instrument FACIT-F (siehe Anhang E) eingesetzt.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Fatigue

Tabelle 223 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den relativen Änderungen auf der FACIT-F auf Endpunktebene. Für die Studie C0524T06 wurde auf Endpunktebene für die Ergebnisse ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. Es hatten deutlich mehr Patienten der Placebo + MTX-Gruppe eine Therapieanpassung erhalten als in der Golimumab + MTX-Gruppe. Ihre Werte wurden ab diesem Zeitpunkt mittels LOCF berücksichtigt. Wegen des hohen Unterschiedes und der Verwendung von LOCF als

Ersetzungsverfahren war ein verzerrender Einfluss auf den geschätzten Behandlungseffekt möglich.

Tabelle 223: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Fatigue (Golimumab)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
keine Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren						
C0524T06 (GO-FORWARD)	niedrig	ja	nein[a]	ja	ja	hoch[a]
JNS012-JPN-03	Endpunkt nicht untersucht					
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren						
C0524T11 (GO-AFTER)	Endpunkt nicht untersucht					
a: Bezogen auf die Gesamtpopulation: bedeutsamer Gruppenunterschied hinsichtlich Patienten mit Therapieanpassung (Prüfintervention: 16,9 %, Kontrolle: 31,6 %; Gruppenunterschied: 14,7 Prozentpunkte). ITT: Intention-to-Treat, TNF: Tumornekrosefaktor						

Ergebnisse zur Fatigue

In Tabelle 224 sind die Ergebnisse zu den relativen Änderungen auf der FACIT-F dargestellt.

Tabelle 224: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Fatigue – FACIT-F (Golimumab)

Studie **Gruppe**	**N[a]**	**Wert bei Studienbeginn MW (SD)**	**Wert zum Studienende MW (SD)**	**Relative Änderung [%][b] verglichen zu Studienbeginn[c, d] MW (SD)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI][c, e]; p-Wert**
keine Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren					
C0524T06 (GO-FORWARD) (24 Wochen)					
Golimumab + MTX	*88*	k. A.	k. A.	*7,30 (8,65)*	5,14 [2,69; 7,60][f]; *< 0,001*
Placebo + MTX	*127*	k. A.	k. A.	*2,16 (9,53)*	
JNS012-JPN-03 (24 Wochen)	Endpunkt nicht untersucht				
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren					
C0524T11 (GO-AFTER) (24 Wochen)	Endpunkt nicht untersucht				

(Fortsetzung)

Tabelle 224: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Fatigue – FACIT-F (Golimumab) (Fortsetzung)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: absolute Änderungen: keine Angabe
c: LOCF-Auswertung der ITT-Population.
d: Positive Änderung bedeutet Verbesserung
e: Positive Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Golimumab + MTX.
f: Differenz und Konfidenzintervall: eigene Berechnung.
FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, TNF: Tumornekrosefaktor

Die Studie zeigte für die relativen Änderungen auf der FACIT-F ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Golimumab + MTX hinsichtlich Fatigue. Da kein skalenspezifisch validiertes bzw. etabliertes Relevanzkriterium für den Gruppenunterschied oder keine Responderanalyse zu einer validierten bzw. etablierten MID vorlag, wurde auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) für die Relevanzbewertung zurückgegriffen. Es zeigte sich eine SMD [95 %-KI] von 0,57 [0,29; 0,84]. Das 95 %-KI der SMD lag vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Es wurde daher davon ausgegangen, dass der Effekt nicht in einem sicher irrelevanten Bereich lag. Das Ergebnis basiert auf einer Studie mit einem endpunktbezogenen hohen Verzerrungspotenzial. Hieraus würde sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen von Golimumab ergeben.

Das hohe Verzerrungspotenzial dieser Studie beruhte ausschließlich auf bedeutsamen Unterschieden hinsichtlich der Anteile von Patienten, die eine Therapieanpassung erhalten hatten. Somit war für diese Studie eine Sensitivitätsanalyse angezeigt, wie in Abschnitt 4.4.3 beschrieben. Diese zeigte eine SMD [95 %-KI] von 0,53 [0,25; 0,80]. Das 95 %-KI der SMD lag vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Der Effekt dieser Studie wurde daher als robust eingestuft.

Hieraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Golimumab hinsichtlich Fatigue.

5.7.2.2.7 Schlafqualität

Schlafqualität wurde in den für den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studien zu Golimumab + MTX nicht untersucht.

5.7.2.2.8 Zusammenfassung der Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis

Für Patienten ohne Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren ergibt sich ein Beleg für einen Nutzen von Golimumab hinsichtlich der Symptomatik der rheumatoiden Arthritis bezogen auf

schmerzhafte Gelenke und geschwollene Gelenke. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen Nutzen bezogen auf die Fatigue und Schmerz. Es ergibt sich kein Beleg für ein Nutzen bezogen auf die globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten.

Für mit TNF-α-Inhibitoren vorbehandelte Patienten ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen von Golimumab hinsichtlich der Symptomatik der rheumatoiden Arthritis aufgrund von fehlenden Daten.

5.7.2.3 Strukturelle Gelenkveränderungen

Strukturelle Gelenkveränderungen wurden in den für den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studien zu Golimumab + MTX nicht untersucht.

5.7.2.4 Körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens

Aus 2 von 3 Studien lagen Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus vor. Der körperliche Funktionsstatus wurde in den Studien jeweils mit dem HAQ-DI erhoben (zur Beschreibung des Instruments siehe Anhang E). Aus 2 Studien lagen Ergebnisse zur absoluten Änderung des körperlichen Funktionsstatus und aus einer Studie Ergebnisse aus Responderanalysen vor. Es wurden die Schwelllenwerte 0,25 und 0,5 eingesetzt. Diese stellen ein strengeres Kriterium als die validierte MID von 0,22 dar. Sie wurden für die vorliegende Nutzenbewertung akzeptiert (siehe Abschnitt 4.4.1).

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus

Die Angaben zum Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die Ergebnisse zu den absoluten Änderungen auf dem HAQ-DI bzw. zu den Responderanalysen sind in Tabelle 225 enthalten. Für die Ergebnisse wurde auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. In der Placebo + MTX-Gruppe hatten jeweils deutlich mehr Patienten eine Therapieanpassung erhalten als in der Golimumab + MTX-Gruppe. Wegen des hohen Unterschiedes und der Verwendung von LOCF als Ersetzungsverfahren war ein verzerrender Einfluss auf den geschätzten Behandlungseffekt möglich.

Tabelle 225: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: körperlicher Funktionsstatus (Golimumab)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
keine Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren						
C0524T06 (GO-FORWARD)[a]	niedrig	ja	nein[b]	ja	ja	hoch[b]
JNS012-JPN-03	niedrig	ja	nein[c]	ja	ja	hoch[c]
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren						
C0524T11 (GO-AFTER)	Endpunkt nicht untersucht					

a: Gilt sowohl für die Ergebnisse zu Änderungen des körperlichen Funktionsstatus als auch diesbezüglichen Ergebnissen aus der Responderanalyse.
b: Bezogen auf die Gesamtpopulation: bedeutsamer Gruppenunterschied hinsichtlich Patienten mit Therapieanpassung (Prüfintervention: 16,9 %, Kontrolle: 31,6 %; Gruppenunterschied: 14,7 Prozentpunkte)
c: Bezogen auf die Gesamtpopulation: bedeutsamer Gruppenunterschied hinsichtlich Patienten mit Therapieanpassung (Prüfintervention: 10,1 %, Kontrolle: 31,1 %; Gruppenunterschied: 21 Prozentpunkte).
ITT: Intention-to-Treat, TNF: Tumornekrosefaktor

Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus

Änderungen des HAQ

In Tabelle 226 sind die Ergebnisse zu den absoluten Änderungen auf dem HAQ-DI dargestellt.

Tabelle 226: Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus – Änderungen (Golimumab)

Studie **Gruppe**	**Skala**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studien-ende MW (SD)**	**Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b, c] **MW (SD)**	**Gruppen-unterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[b, d]**; p-Wert**
keine Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren						
C0524T06 (GO-FORWARD) (24 Wochen)						
Golimumab + MTX	HAQ-DI	*89*	*1,41 (0,69)*	k. A.	*−0,47 (0,55)*	−0,33 [−0,49; −0,18][e]; *< 0,001*
Placebo + MTX		*133*	*1,32 (0,70)*	k. A.	*−0,13 (0,58)*	
JNS012-JPN-03 *(24 Wochen)*						
Golimumab + MTX	HAQ-DI	*86*	*0,99 (0,61)*	k. A.	*−0,33 (0,42)*	*−0,29* *[−0,43; −0,16];* *< 0,001*
Placebo + MTX		*88*	*0,97 (0,68)*	k. A.	*−0,03 (0,58)*	
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren						
C0524T11 (GO-AFTER) (24 Wochen)				Endpunkt nicht untersucht		

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: LOCF-Auswertung der ITT-Population
c: Negative Änderung bedeutet Verbesserung. Die Ergebnisse aus Studien, in denen positive Änderung als Verbesserung beschrieben wird, sind angepasst (Vorzeichen geändert).
d: Negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Golimumab + MTX.
e: Differenz und Konfidenzintervall: eigene Berechnung.

HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index, ITT: Intention-to-Treat, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, TNF: Tumornekrosefaktor

Abbildung 110 zeigt die Meta-Analyse der Ergebnisse zu den absoluten Änderungen auf dem HAQ-DI. Es zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis. Da aber nicht für alle Studien ein skalenspezifisch validiertes bzw. etabliertes Relevanzkriterium für den Gruppenunterschied und Responderanalysen vorlagen, wurde auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) für die Relevanzbewertung zurückgegriffen (siehe Abbildung 111). Das 95 %-KI der SMD lag vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von −0,2. Es wurde daher davon ausgegangen, dass der Effekt nicht in einem sicher irrelevanten Bereich lag. Beide Studien hatten endpunktbezogen ein hohes Verzerrungspotenzial. Hieraus würde sich ein Hinweis auf einen Effekt von Golimumab ergeben.

Das hohe Verzerrungspotenzial beider Studien beruhte jeweils ausschließlich auf einem bedeutsamen Unterschied hinsichtlich der Anteile von Patienten, die eine Therapieanpassung erhalten hatten. Somit waren für diese Studien Sensitivitätsanalysen angezeigt, wie in

Abschnitt 4.4.3 beschrieben. Abbildung 116 zeigt das Ergebnis dieser Sensitivitätsanalysen. Es zeigte sich, dass das 95 %-KI der SMD des Gesamtschätzers weiterhin vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von −0,2 lag. Der Effekt wurde daher insgesamt als robust eingestuft.

Hieraus ergibt sich ein Beleg für einen Effekt von Golimumab hinsichtlich des körperlichen Funktionsstatus.

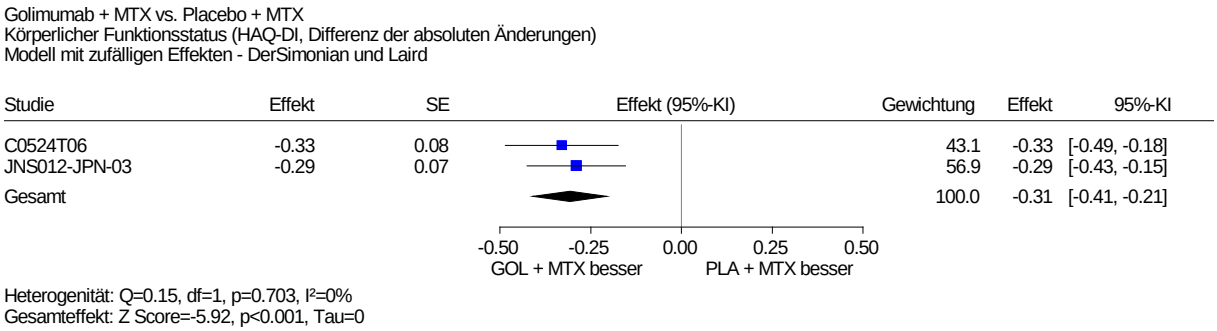


Abbildung 110: Meta-Analyse für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus – HAQ Änderungen (Golimumab)

GOL: Golimumab, HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, PLA: Placebo, SE: Standardfehler, vs: versus

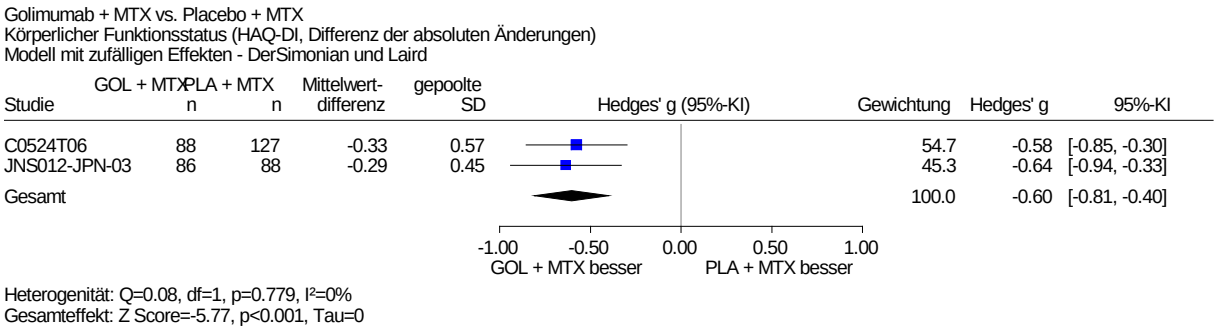


Abbildung 111: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus – HAQ Änderungen (Golimumab)

GOL: Golimumab, HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Patienten in der Auswertung, PLA: Placebo, SD: Standardabweichung, vs: versus

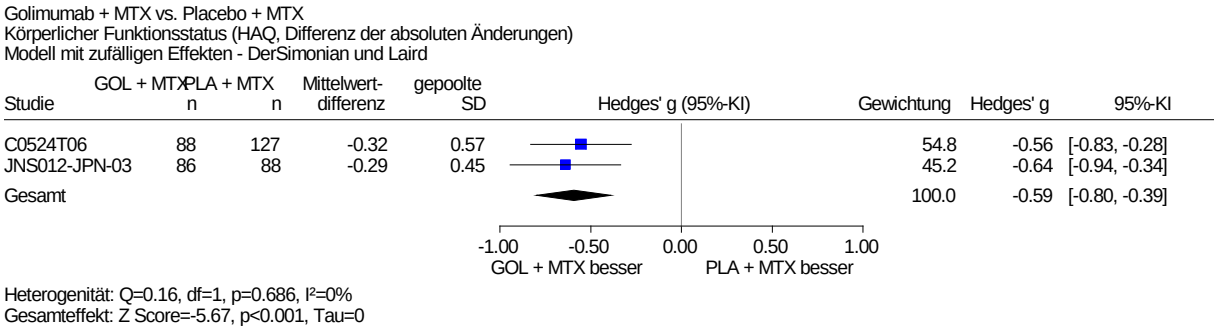


Abbildung 112: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus – HAQ Änderungen (Golimumab) – Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses wegen bedeutsamer Unterschiede in Anteilen von Patienten mit Therapieanpassung in den Studien C0524T06 und JNS012-JPN-03

GOL: Golimumab, HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Patienten in der Auswertung, PLA: Placebo, SD: Standardabweichung, vs: versus

Responderanalysen zum HAQ

In Tabelle 227 sind die Ergebnisse aus der Responderanalyse zum HAQ-DI dargestellt.

Tabelle 227: Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus – Responderanalysen (Golimumab)

Studie **Gruppe**	**Skala**	**N**[a]	**Patienten mit Response (Änderung ≤ −0,25**[b]**)**		**Patienten mit Response (Änderung ≤ −0,3**[b]**)**	
			n (%)	**Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert**	**n (%)**	**Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert**
keine Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren						
C0524T06 (GO-FORWARD) (24 Wochen)						
Golimumab + MTX	HAQ-DI	*88*	*60(68,2)*	OR[c]: 3,41 [1,92; 6,05]; k. A.	*47 (53,4)*	OR[c]: 2,24 [1,28; 3,91]; k. A.
Placebo + MTX		*127*	*49 (38,6)*		*43 (33,9)*	
JNS012-JPN-03 *(24 Wochen)*			Endpunkt nicht untersucht			
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren						
C0524T11 (GO-AFTER)			Endpunkt nicht untersucht			

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung berücksichtigt wurden.
b: Für die Patienten mit Therapiewechsel, die die Studie nicht abbrechen, wurde der Wert am Studienende mit dem der Woche 16 ersetzt, die fehlenden Werte für die Abbrecher wurden nicht ersetzt.
c: Eigene Berechnung, asymptotisch

HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Patienten mit Response, OR: Odds Ratio, TNF: Tumornekrosefaktor

Nur für die Studie C0524T06 lagen Responderanalysen zum HAQ-DI vor. Zu beiden von der Studie eingesetzten Schwellenwerten ($\leq -0{,}25$ und $\leq -0{,}3$) zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Golimumab + MTX. Das Ergebnis beruht auf einer Einzelstudie mit einem hohen endpunktbezogenen Verzerrungspotenzial.

Hieraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Effekt von Golimumab hinsichtlich des körperlichen Funktionsstatus.

Das hohe Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Responderanalysen beruhte maßgeblich auf dem Gruppenunterschied der Patienten mit Therapieanpassung, sodass gemäß Abschnitt 4.4.3 eine Sensitivitätsanalyse angezeigt gewesen wäre. Hierauf wurde verzichtet, da bereits auf Basis des Ergebnisses zur mittleren Änderung des HAQ-DI ein Beleg für einen Effekt abgeleitet wurde.

Zusammenfassende Aussage zum körperlichen Funktionsstatus

Zusammenfassend ergibt sich ein Beleg für einen Nutzen von Golimumab hinsichtlich des körperlichen Funktionsstatus.

5.7.2.5 Soziales Funktionsniveau (Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben)

Nur eine von 3 Studien (C0524T06) lieferte Daten zum sozialen Funktionsniveau. In Tabelle 229 bis Tabelle 231 sind die Ergebnisse zum sozialen Funktionsniveau enthalten.

Das soziale Funktionsniveau wurde in der Studie durch

- die Leistungsfähigkeit mittels absoluter Änderung auf der VAS,
- den tageweisen krankheitsbedingten Arbeitsausfall und
- die Änderung der Arbeitsfähigkeit

untersucht.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum sozialen Funktionsniveau

Tabelle 228 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene zu den Ergebnissen der absoluten Änderungen auf der VAS zur Leistungsfähigkeit, zum tageweisen krankheitsbedingten Arbeitsausfall und zur Änderung der Arbeitsfähigkeit. Für die Ergebnisse wurde auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet, da in der Placebo + MTX-Gruppe deutlich mehr Patienten eine Therapieanpassung erhalten hatten als in der Golimumab + MTX-Gruppe. Wegen des hohen Unterschiedes und der Verwendung von LOCF als Ersetzungsverfahren war ein verzerrender Einfluss auf den geschätzten Behandlungseffekt möglich.

Tabelle 228: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: soziales Funktionsniveau (Golimumab)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
keine Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren						
C0524T06 (GO-FORWARD)	niedrig	ja	nein[a]	ja	ja	hoch[a]
JNS012-JPN-03	Endpunkt nicht untersucht					
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren						
C0524T11 (GO-AFTER)	Endpunkt nicht untersucht					

a: Bezogen auf die Gesamtpopulation: bedeutsamer Gruppenunterschied hinsichtlich Patienten mit Therapieanpassung (Prüfintervention: 16,9 %, Kontrolle: 31,6 %; Gruppenunterschied: 14,7 Prozentpunkte).
ITT: Intention-to-Treat, TNF: Tumornekrosefaktor

Ergebnisse zum sozialen Funktionsniveau

Leistungsfähigkeit

In Tabelle 229 sind die Ergebnisse zu den absoluten Änderungen auf der VAS zur Leistungsfähigkeit dargestellt.

Tabelle 229: Ergebnisse zum sozialen Funktionsniveau – Leistungsfähigkeit (VAS 10 cm) (Golimumab)

Studie **Gruppe**	**N[a]**	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studienende MW (SD)[b]**	**Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn[b, c] MW (SD)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI][d]; p-Wert**
keine Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren					
C0524T06 (GO-FORWARD) (24 Wochen)					
Golimumab + MTX	*89*	*5,6 (2,73)*	*3,2 (2,70)*	*−1,97 (3,12)*	−1,52 [−2,34; −0,70][e]; *< 0,001*
Placebo + MTX	*133*	*5,4 (2,68)*	*4,3 (2,36)*	*−0,45 (2,98)*	
JNS012-JPN-03 (24 Wochen)	Endpunkt nicht untersucht				

(Fortsetzung)

Tabelle 229: Ergebnisse zum sozialen Funktionsniveau – Leistungsfähigkeit (VAS 10 cm) (Golimumab) (Fortsetzung)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studienende MW (SD)**[b]	**Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b, c] **MW (SD)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[d]**; p-Wert**
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren					
C0524T06 (GO-FORWARD) (24 Wochen)	Endpunkt nicht untersucht				

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: LOCF-Auswertung der ITT-Population.
c: Negative Änderungen bedeutet Verbesserung.
d: Negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Golimumab + MTX.
e: eigene Berechnung
ITT: Intention-to-Treat, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, TNF: Tumornekrosefaktor, VAS: visuelle Analogskala

Es zeigten sich statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Golimumab + MTX hinsichtlich der absoluten Änderungen auf der VAS zur Leistungsfähigkeit. Da für die Leistungsfähigkeit, die die Patienten mittels VAS beurteilt hatten, kein skalenspezifisch validiertes bzw. etabliertes Relevanzkriterium für den Gruppenunterschied oder keine Responderanalyse vorlag, wurde für das Ergebnis auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) für die Relevanzbewertung zurückgegriffen. Es zeigte sich eine SMD [95 %-KI] von −0,49 [−0,77; −0,22]. Das 95 %-KI der SMD lag vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von −0,2, sodass davon ausgegangen wurde, dass der Effekt in einem sicher nicht irrelevanten Bereich lag. Das Ergebnis beruhte auf einer Studie mit hohem Verzerrungspotenzial. Hieraus würde sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen von Golimumab ergeben.

Das hohe Verzerrungspotenzial dieser Studie beruhte ausschließlich auf einem bedeutsamen Unterschied hinsichtlich der Anteile von Patienten, die eine Therapieanpassung erhalten hatten. Somit war für diese Studie eine Sensitivitätsanalyse angezeigt, wie in Abschnitt 4.4.3 beschrieben. Es zeigte sich eine SMD [95 %-KI] von −0,47 [−0,74; −0,20]. Das 95 %-KI der SMD lag nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von −0,2. Der Effekt wurde daher nicht als robust eingestuft.

Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Effekt von Golimumab hinsichtlich des sozialen Funktionsniveaus.

Tageweiser krankheitsbedingter Arbeitsausfall

In Tabelle 230 sind die Ergebnisse zum krankheitsbedingten Arbeitsausfall dargestellt.

Tabelle 230: Ergebnisse zum sozialen Funktionsniveau – krankheitsbedingter Arbeitsausfall (Golimumab)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Arbeitstage, die nicht gearbeitet werden konnten MW (SD)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]; p-Wert**
keine Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren			
C0524T06 (GO-FORWARD) (24 Wochen)			
Golimumab + MTX	*20*	*0,80 (3,14)*	−4,85 [−9,49; −0,21][b]; *0,045*
Placebo + MTX	*38*	*5,65 (19,75)*	
JNS012-JPN-03 (24 Wochen)		Endpunkt nicht untersucht	
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren			
C0524T06 (GO-FORWARD) (24 Wochen)		Endpunkt nicht untersucht	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten (Studienteilnehmer mit Alter < 65 Jahre, die zu Studienbeginn in Vollzeitanstellung waren) in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: eigene Berechnung aus Arbeitstagen, an denen nicht gearbeitet werden konnte, und p-Wert des Effektschätzers.
MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, TNF: Tumornekrosefaktor

Es zeigten sich statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Golimumab + MTX beim tageweisen krankheitsbedingten Arbeitsausfall. Die Relevanz des Ergebnisses blieb unklar, da sich das Ergebnis nicht beurteilen ließ.

Hieraus ergibt sich kein Beleg für einen Effekt hinsichtlich des krankheitsbedingten Arbeitsausfalls.

Änderung der Arbeitsfähigkeit

In Tabelle 231 sind die Ergebnisse zur Änderung der Arbeitsfähigkeit dargestellt.

Tabelle 231: Ergebnisse zum sozialen Funktionsniveau – Änderung der Arbeitsfähigkeit (Golimumab)

Studie **Gruppe**	**Patienten, die am Studienanfang arbeitsfähig waren**		**Patienten, die am Studienanfang RA-bedingt arbeitsunfähig waren**	
	Anzahl der Patienten N	**Patienten mit RA-bedingter Arbeitsunfähigkeit am Studienende n (%)**	**Anzahl der Patienten N**	**Patienten, die am Studienende arbeitsfähig waren n (%)**
keine Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren				
C0524T06 (GO-FORWARD) (24 Wo.)				
Golimumab + MTX	*41*[a]	*0 (0)*	*9*[b]	*0 (0)*
Placebo + MTX	*73*[a]	*1 (1,4)*	*11*[b]	*2 (18,2)*
Gruppenunterschied: p-Wert		*0,452*		*0,178*
JNS012-JPN-03 (24 Wochen)	Endpunkt nicht untersucht			
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren				
C0524T06 (GO-FORWARD) (24 Wochen)	Endpunkt nicht untersucht			

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Von den jeweils 133 randomisierten Patienten waren in der Golimumab + MTX-Gruppe n = 41 (62,1 %) und in der Placebo+ MTX-G ruppe n = 73 (72,3 %) zu Beginn der Studie arbeitsfähig.
b: Von den jeweils 133 randomisierten Patienten waren waren in der Golimumab + MTX-Gruppe n = 9 (6,8 %) und in der Placebo+ MTX-G ruppe n = 11 (12,4 %) zu Beginn der Studie arbeitsunfähig.
MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, RA: rheumatoide Arthritis, TNF: Tumorneksrosefaktor

Für die Änderung der Arbeitsfähigkeit zeigten sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse – sowohl für Patienten, die zu Beginn der Studie arbeitsfähig waren, als auch für Patienten, die zu Beginn der Studie nicht arbeitsfähig waren.

Hieraus ergibt sich kein Beleg für einen Effekt hinsichtlich der Änderung der Arbeitsfähigkeit.

Zusammenfassende Aussage zum sozialen Funktionsniveau

Zusammenfassend ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen von Golimumab hinsichtlich des sozialen Funktionsniveaus.

Die Gesamtaussage beruht maßgeblich auf dem Ergebnis zur Leistungsfähigkeit. Selbst wenn die Relevanz des Ergebnisses zum tageweisen krankheitsbedingten Arbeitsausfall gegeben wäre, hätte dies keine Änderung der Gesamtaussage zur Folge.

5.7.2.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Nur aus einer von 3 Studien (C0524T06) lagen Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde als absolute Änderung im Vergleich zu Studienbeginn ausgewertet und mit dem SF-36 erhoben (siehe Anhang E).

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 232 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den absoluten Änderungen des SF-36 auf Endpunktebene. Für die Ergebnisse wurde auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. In der Placebo + MTX-Gruppe hatten deutlich mehr Patienten eine Therapieanpassung erhalten als in der Golimumab + MTX-Gruppe. Wegen des hohen Unterschiedes und der Verwendung von LOCF als Ersetzungsverfahren war ein verzerrender Einfluss auf den geschätzten Behandlungseffekt möglich.

Tabelle 232: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: gesundheitsbezogene Lebensqualität (Golimumab)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
keine Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren						
C0524T06 (GO-FORWARD)	niedrig	ja	nein[a]	ja	ja	hoch[a]
JNS012-JPN-03	Endpunkt nicht untersucht					
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren						
C0524T11 (GO-AFTER)	Endpunkt nicht untersucht					

a: Bezogen auf die Gesamtpopulation: bedeutsamer Gruppenunterschied hinsichtlich Patienten mit Therapieanpassung (Prüfintervention: 16,9 %, Kontrolle: 31,6 %; Gruppenunterschied: 14,7 Prozentpunkte).
ITT: Intention-to-Treat, TNF: Tumornekrosefaktor

Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

In Tabelle 233 sind die Ergebnisse zu den absoluten Änderungen des SF-36 Lebensqualität dargestellt.

Tabelle 233: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SF-36 (Golimumab)

Studie **Subskala** **Intervention**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert bei Studien-ende**	**Absolute Änderung im Vergleich zum Studienanfang (SD)**[b, c]	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[b, d]**; p-Wert**
keine Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren					
C0524T06 (GO-FORWARD) (24 Wochen)					
Summenscore „körperliche Gesundheit“					
Golimumab + MTX	*88*	*30,45 (8,37)*	k. A.	*8,28*[e] *(8,33)*	5,74; [3,50; 7,98][e]; *< 0,001*[g]
Placebo + MTX	*125*	*31,63 (8,30)*	k. A.	*2,54*[e] *(8,06)*	
Summenscore „psychische Gesundheit“					
Golimumab + MTX	*88*	*44,14 (10,58)*	k. A.	*1,83*[e] *(10,87)*	k. A.; [k. A.]; *0,339*[g]
Placebo + MTX	*125*	*43,93 (10,32)*	k. A.	*0,75*[e] *(9,68)*	
Subskala „körperliche Funktionsfähigkeit“					
Golimumab + MTX	*88*	*30,50 (10,54)*	k. A.	*6,78*[e] *(9,06)*	k. A.; [k. A.]; *< 0,001*[g]
Placebo + MTX	*126*	*32,58 (10,28)*	k. A.	*1,73*[e] *(8,44)*	
Subskala „körperliche Rollenfunktion“					
Golimumab + MTX	*88*	*32,87 (10,02)*	k. A.	*8,07*[e] *(13,01)*	k. A.; [k. A.]; *0,004*[g]
Placebo + MTX	*126*	*33,15 (9,97)*	k. A.	*2,99*[e] *(11,62)*	
Subskala „körperliche Schmerzen“					
Golimumab + MTX	*88*	*33,19 (7,91)*	k. A.	*8,61*[e] *(8,92)*	k. A.; [k. A.]; *< 0,001*[g]
Placebo + MTX	*126*	*34,12 (8,22)*	k. A.	*2,67*[e] *(9,54)*	
Subskala „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“					
Golimumab + MTX	*88*	*36,18 (10,44)*	k. A.	*4,03*[e] *(7,57)*	k. A.; [k. A.]; *0,010*[g]
Placebo + MTX	*126*	*35,64 (9,16)*	k. A.	*1,19*[e] *(8,34)*	
Subskala „Vitalität“					
Golimumab + MTX	*88*	*38,70 (9,32)*	k. A.	*5,66*[e] *(8,65)*	k. A.; [k. A.]; *0,003*[g]
Placebo + MTX	*126*	*39,62 (8,33)*	k. A.	*2,14*[e] *(8,45)*	
Subskala „soziale Funktionsfähigkeit“					
Golimumab + MTX	*88*	*37,75 (11,21)*	k. A.	*3,94*[e] *(11,89)*	k. A.; [k. A.]; *0,111*[g]
Placebo + MTX	*126*	*38,58 (10,15)*	k. A.	*1,24*[e] *(11,22)*	
Subskala „emotionale Rollenfunktion“					
Golimumab + MTX	*88*	*40,69 (13,19)*	k. A.	*3,33*[e] *(14,66)*	k. A.; [k. A.]; *0,284*[g]
Placebo + MTX	*126*	*39,76 (13,78)*	k. A.	*1,36*[e] *(14,18)*	
Subskala „psychisches Wohlbefinden“					
Golimumab + MTX	*88*	*41,11 (10,15)*	k. A.	*2,98*[e] *(9,34)*	k. A.; [k. A.]; *0,041*[g]
Placebo + MTX	*126*	*41,83 (10,12)*	k. A.	*0,74*[e] *(8,39)*	
JNS012-JPN-03 *(24 Wochen)*			Endpunkt nicht untersucht		

(Fortsetzung)

Tabelle 233: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SF-36 (Golimumab) (Fortsetzung)

Studie **Subskala** **Intervention**	**N**[a]	**Wert bei Studienanfang MW (SD)**	**Wert bei Studien-ende**	**Absolute Änderung im Vergleich zum Studienanfang (SD)**[b, c]	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[b, d]**; p-Wert**
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren					
C0524T11 (GO-AFTER) (24 Wochen)			Endpunkt nicht untersucht		

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: LOCF-Auswertung der ITT-Population
c: Positive Änderung bedeutet Verbesserung
d: Positive Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Golimumab + MTX.
e: Unklar ob die Werte adjustiert sind.
f: Eigene Berechnung.
g: p-Wert aus aus nichtparametrischem Test (van der Waerden)
k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standard-abweichung, TNF: Tumornekrosefaktor

Für die absoluten Änderungen des Summenscores der körperlichen Gesundheit des SF-36 zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Golimumab + MTX, nicht aber für die absoluten Änderungen des Summenscores der psychischen Gesundheit. Da kein skalenspezifisch validiertes bzw. etabliertes Relevanzkriterium für den Gruppenunterschied oder keine Responderanalyse zu einer validierten bzw. etablierten MID vorlag, wurde für den Summenscore der körperlichen Gesundheit auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) für die Relevanzbewertung zurückgegriffen. Es zeigte sich eine SMD [95 %-KI] von 0,70 [0,42; 0,98]. Das 95 %-KI der SMD des Schätzers lag vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Es wurde davon ausgegangen, dass der Effekt in einem sicher nicht irrelevanten Bereich lag. Für den Summenscore der psychischen Gesundheit entfiel diese Betrachtung wegen des nicht statistisch signifikanten Ergebnisses. Das Ergebnis beruhte auf einer Studie mit hohem Verzerrungspotenzial. Hieraus würde sich für den Teilbereich körperliche Gesundheit ein Anhaltspunkt für einen Nutzen und für den Teilbereich psychische Gesundheit kein Beleg für einen Nutzen von Golimumab ergeben.

Das hohe Verzerrungspotenzial dieser Studie beruhte ausschließlich auf einem bedeutsamen Unterschied hinsichtlich der Anteile von Patienten, die eine Therapieanpassung erhalten hatten. Somit war für diese Studie eine Sensitivitätsanalyse angezeigt, wie in Abschnitt 4.4.3 beschrieben. Es zeigte sich eine SMD [95 %-KI] von 0,64 [0,36; 0,92]. Das 95 %-KI der SMD lag vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Der Effekt wurde daher insgesamt als robust eingestuft.

Hieraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Golimumab hinsichtlich gesundheitsbezogener Lebensqualität gemessen mit dem SF-36 im Hinblick auf die körperliche Gesundheit, aber kein Beleg für einen Nutzen im Hinblick auf die psychische Gesundheit.

5.7.2.7 Gesamtmortalität

Aus allen 3 Studien lagen Ergebnisse zur Gesamtmortalität für die relevante Studienpopulation vor. Keine Studie war darauf ausgelegt, die Gesamtmortalität zu untersuchen, daher wurden für die vorliegende Nutzenbewertung die berichteten Todesfälle herangezogen.

Wie bereits zu Beginn der Ergebnisdarstellung zu diesem Wirkstoff beschrieben, wurden die Ergebnisse der Studien C0524T11 nicht mit denen der anderen beiden Studien zusammengefasst.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Tabelle 234 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Todesfällen auf Endpunktebene. Für die Ergebnisse wurde auf Endpunktebene für alle 3 Studien ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. Es hatten jeweils deutlich mehr Patienten in der Placebo + MTX-Gruppe eine Therapieanpassung erhalten als in der Golimumab + MTX-Gruppe. Trotz der Berücksichtigung der Todesfälle nach Therapieanpassung sind Verzerrungen der Ergebnisse möglich, da für diese Patienten die Erfassung von Ereignissen ohne Therapieanpassung nicht mehr möglich war.

Tabelle 234: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Gesamtmortalität (Golimumab)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
keine Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren						
C0524T06 (GO-FORWARD)	niedrig	unklar[a]	nein[b]	ja	ja	hoch[b]
JNS012-JPN-03	niedrig	unklar[a]	nein[c]	ja	ja	hoch[c]
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren						
C0524T11 (GO-AFTER)	hoch	ja	nein[d]	ja	ja	hoch[d]

(Fortsetzung)

Tabelle 234: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Gesamtmortalität (Golimumab) (Fortsetzung)

a: Es fehlt die explizite Information, dass die Endpunkterheber verblindet waren, dies legen jedoch die allgemeinen Aussagen zur Verblindung nahe. b: Bezogen auf die Gesamtpopulation: bedeutsamer Gruppenunterschied hinsichtlich Patienten mit Therapieanpassung (Prüfintervention: 16,9 %, Kontrolle: 31,6 %; Gruppenunterschied: 14,7 Prozentpunkte). c: Bezogen auf die Gesamtpopulation: bedeutsamer Gruppenunterschied hinsichtlich Patienten mit Therapieanpassung (Prüfintervention: 10,1 %, Kontrolle: 31,1 %; Gruppenunterschied: 21 %). d: Bedeutsamer Gruppenunterschied hinsichtlich Patienten mit Therapieanpassung (Prüfintervention: 23,3 %, Kontrolle: 41,2 %]; Gruppenunterschied: 17,9 Prozentpunkte). ITT: Intention-to-Treat, TNF: Tumornekrosefaktor

Ergebnisse zur Gesamtmortalität

In Tabelle 235 sind die Ergebnisse zu den Todesfällen dargestellt.

Tabelle 235: Ergebnisse zur Gesamtmortalität (Golimumab)

Studie **Intervention**	**N**[a]	**Todesfälle** **n (%)**
keine Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren		
C0524T06 (GO-FORWARD) (24 Wochen)		
Golimumab + MTX	89	0 (0)
Placebo + MTX	133	0 (0)
JNS012-JPN-03 *(24 Wochen)*		
Golimumab + MTX	*86*	*0 (0)*
Placebo + MTX	*88*	*0 (0)*
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren		
C0524T11 (GO-AFTER) (24 Wochen)		
Golimumab + MTX	*103*	*0 (0)*
Placebo + MTX	*102*	*1* (1,0)[b, c]
Gruppenunterschied: p-Wert		0,343[d]
Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie. a: Anzahl ausgewerteter Patienten, relevante Abweichungen von der randomisierten Population werden in separaten Fußnoten vermerkt. b: Prozentwert: eigene Berechnung. c: Einschließlich der Todesfälle der Patienten mit Therapiewechsel d: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [217]) MTX: Methotrexat, n: Anzahl Todesfälle, TNF: Tumornekrosefaktor		

Abbildung 113 zeigt die Meta-Analyse der Ergebnisse zur Gesamtmortalität aus den 2 Studien zum Vergleich Golimumab + MTX versus Placebo + MTX für die Patienten ohne Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren. Als Effektmaß wurde die Risikodifferenz gewählt,

um in der Meta-Analyse auch solche Studien adäquat berücksichtigen zu können, in denen in mindestens einem Behandlungsarm keine Todefälle auftraten. In keiner der beiden Studien wurden Todesfälle berichtet.

Auch in der Studie C0524T11, in der Patienten bereits mit TNF-α-Inhibitoren vorbehandelt waren, zeigte sich kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied.

Hieraus ergibt sich kein Beleg für einen Schaden von Golimumab hinsichtlich der Gesamtmortalität, weder für Patienten ohne noch für Patienten mit Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren.

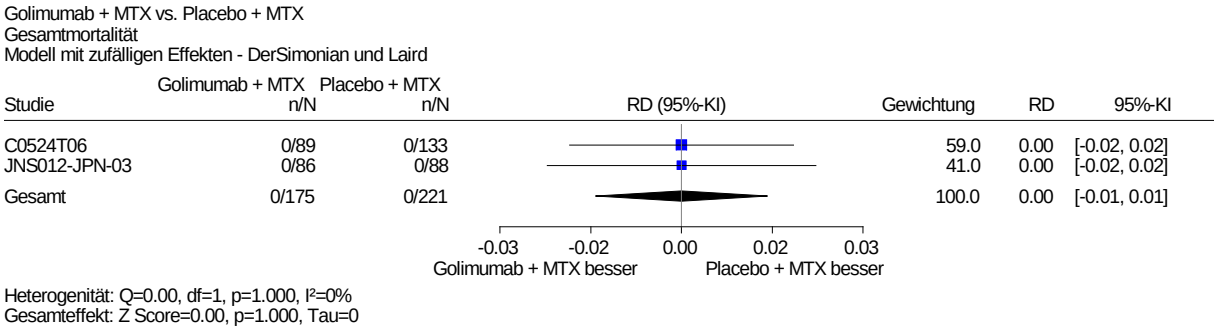


Abbildung 113: Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtmortalität (Golimumab)

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Todesfälle, N: Anzahl Patienten in der Auswertung, RD: Risikodifferenz, vs: versus

5.7.2.8 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Der Endpunkt unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurde anhand von SUE, Studienabbrüchen wegen UE sowie der Gesamtrate der UE operationalisiert.

Für alle 3 Studien lagen jeweils Ergebnisse vor.

Darüber hinaus wurden als spezielles UE schwerwiegende Infektionen sowie die Gesamtrate der Infektionen für die vorliegende Bewertung herangezogen. Auch hierzu lieferten alle 3 Studien Ergebnisse.

Die Studie C0524T11 wurde ebenso wie für den Endpunkt Gesamtmortalität (siehe Abschnitt 5.7.2.7), nicht in einer Meta-Analyse mit den übrigen Studien betrachtet.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Tabelle 236 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen auf Endpunktebene. Für die Ergebnisse wurde auf Endpunktebene für alle 3 Studien ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. Es hatten jeweils in der Placebo + MTX-Gruppe deutlich mehr Patienten eine Therapieanpassung erhalten als in der Golimumab + MTX-Gruppe. Da für diese Patienten die Erfassung von Ereignissen ohne

Therapieanpassung nicht mehr möglich war, kann dies zu relevanten Verzerrungen führen. Für die Studien C0524T06 und JNS012-JPN-03 blieb letztlich unklar, ob die Endpunkterhebung verblindet war.

Tabelle 236: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Golimumab)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
keine Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren						
C0524T06 (GO-FORWARD)	niedrig	unklar[a]	nein[b]	ja	ja	hoch[a, b]
JNS012-JPN-03	niedrig	unklar[a]	nein[c]	ja	ja	hoch[a, c]
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren						
C0524T11 (GO-AFTER)	hoch	ja	nein[d]	ja	ja	hoch[d]

a: Es fehlt die explizite Information, dass die Endpunkterheber verblindet waren, dies legen jedoch die allgemeinen Aussagen zur Verblindung nahe.
b: Bezogen auf die Gesamtpopulation: bedeutsamer Gruppenunterschied hinsichtlich Patienten mit Therapieanpassung (Prüfintervention: 16,9 %, Kontrolle: 31,6 %; Gruppenunterschied: 14,7 Prozentpunkte).
c: Bezogen auf die Gesamtpopulation: bedeutsamer Gruppenunterschied hinsichtlich Patienten mit Therapieanpassung (Prüfintervention: 10,1 %, Kontrolle: 31,1 %; Gruppenunterschied: 21 Prozentpunkte).
d: Bedeutsamer Gruppenunterschied hinsichtlich Patienten mit Therapieanpassung (Prüfintervention: 23,3 %, Kontrolle: 41,2 %; Gruppenunterschied: 17,9 Prozentpunkte).
ITT: Intention-to-Treat, TNF: Tumornekrosefaktor

Ergebnisse zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen

SUE, Abbruch wegen UE, Gesamtrate UE

In Tabelle 237 finden sich die Ergebnisse zu den SUE, zu den Studienabbrüchen wegen UE sowie zur Gesamtrate der UE.

Tabelle 237: Ergebnisse zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Golimumab)

Studie **Intervention**	**N**[a]	**Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis** **n (%)**	**Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse** **n (%)**	**Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis** **n (%)**
keine Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren				
C0524T06 (GO-FORWARD) (24 Wochen)				
Golimumab + MTX	*89*	*6 (6,7)*	*2 (2,2)*	*65 (73,0)*
Placebo + MTX	*133*	*5 (3,8)*	*6 (4,5)*	*90 (67,7)*
JNS012-JPN-03 *(24 Wochen)*				
Golimumab + MTX	*86*	*2 (2,3)*	*4 (4,7)*	*70 (81,4)*
Placebo + MTX	*88*	*1 (1,1)*	*1 (1,1)*	*67 (76,1)*
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren				
C0524T11 (GO-AFTER) (24 Wochen)				
Golimumab + MTX	*103*	*6 (5,8)*	*2 (1,9)*	*67 (65,0)*
Placebo + MTX	*102*	*10 (9,8)*	*5 (4,9)*	*66 (64,7)*
Gruppenunterschied: p-Wert		0,300[b]	0,264[b]	1,000[b]

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl ausgewerteter Patienten, relevante Abweichungen von der randomisierten Population werden in separaten Fußnoten vermerkt.
b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [217])
MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, TNF: Tumornekrosefaktor

Abbildung 114, Abbildung 115 bzw. Abbildung 116 zeigen die Meta-Analysen der Studien C0524T06 und JNS012-JPN-03 für die Ergebnisse zu den SUE, zu Studienabbrüchen aufgrund von UE bzw. zur Gesamtrate von UE. Für die Studienabbrüche aufgrund von UE zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität ($p < 0,2$), sodass kein gemeinsamer Schätzer berechnet wurde. 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. Darüber hinaus zeigte sich bei den meisten anderen Endpunkten zu Golimumab + MTX keine solche Ergebnisheterogenität. Keine der Studien zeigte ein statistisch signifikantes Ergebnis. Weder die Gruppenunterschiede für die SUE noch für die Gesamtrate der UE waren statistisch signifikant.

Auch die Ergebnisse für die mit TNF-α-Inhibitoren vorbehandelten Patienten waren nicht statitisch signifikant.

Hieraus ergibt sich jeweils kein Beleg für einen Schaden von Golimumab hinsichtlich der SUE, Abbrüchen wegen UE oder der Gesamtrate der UE, weder für Patienten ohne noch für Patienten mit Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren.

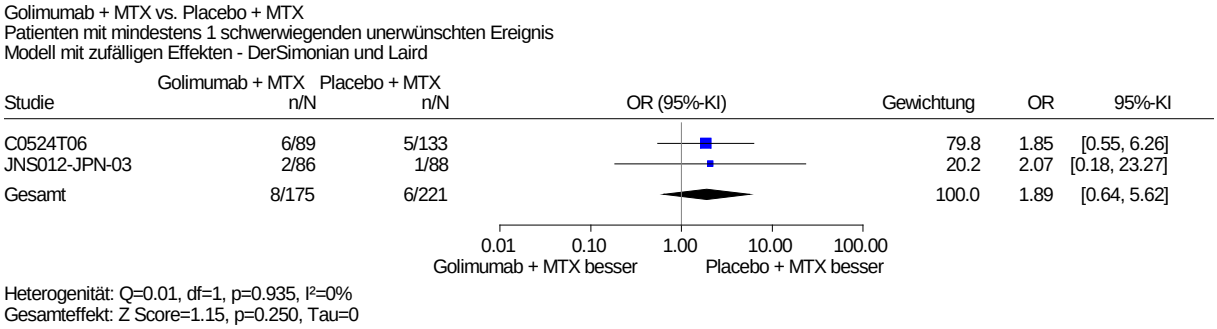


Abbildung 114: Meta-Analyse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden unerwünschten Ereignis) (Golimumab)

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, N: Anzahl Patienten in der Auswertung, OR: Odds Ratio, vs: versus

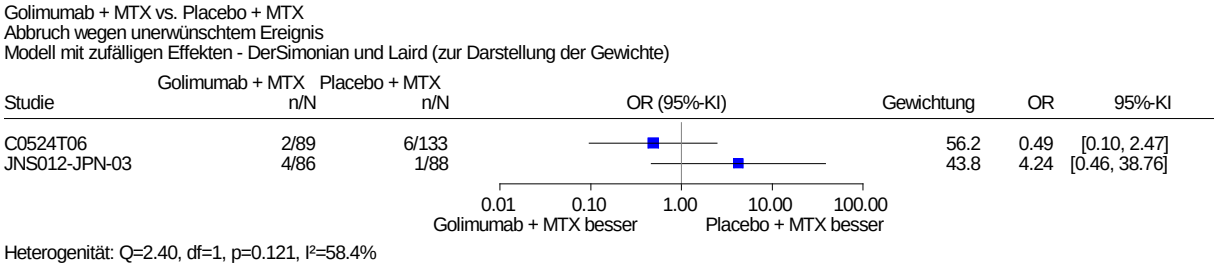


Abbildung 115: Meta-Analyse für den Endpunkt Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Golimumab)

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, N: Anzahl Patienten in der Auswertung, OR: Odds Ratio, vs: versus

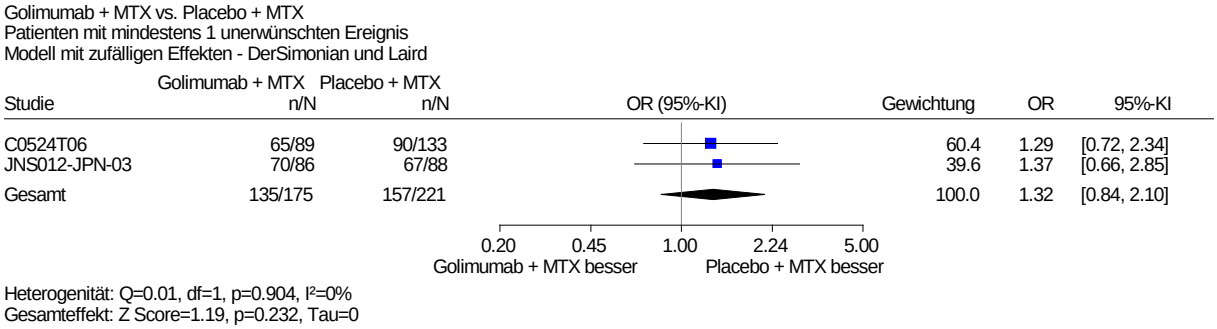


Abbildung 116: Meta-Analyse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (Patienten mit mindestens 1 unerwünschten Ereignis) (Golimumab)

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, N: Anzahl Patienten in der Auswertung, OR: Odds Ratio, vs: versus

Infektionen

In Tabelle 238 sind die Ergebnisse zu den schwerwiegenden Infektionen und zur Gesamtrate von Infektionen dargestellt.

Tabelle 238: Ergebnisse zu speziellen unerwünschten Arzneimittelwirkungen – Infektionen (Golimumab)

Studie **Intervention**	**N**[a]	**Patienten mit mindestens einer schwerwiegenden Infektion** **n (%)**	**Patienten mit mindestens einer Infektion** **n (%)**
keine Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren			
C0524T06 (GO-FORWARD) (24 Wochen)			
Golimumab + MTX	*89*	*2 (2,2)*	*28 (31,5)*
Placebo + MTX	*133*	*1 (0,8)*	*37 (27,8)*
JNS012-JPN-03 *(24 Wochen)*			
Golimumab + MTX	*86*	*0 (0)*	*36 (41,9)*
Placebo + MTX	*88*	*0 (0)*	*39 (44,3)*
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren			
C0524T11 (GO-AFTER) (24 Wochen)			
Golimumab + MTX	*103*	*2 (1,9)*	*38 (36,9)*
Placebo + MTX	*102*	*3 (2,9)*	*33 (32,4)*
Gruppenunterschied: p-Wert		0,699[b]	0,529[b]

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl ausgewerteter Patienten, relevante Abweichungen von der randomisierten Population werden in separaten Fußnoten vermerkt.
b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [217])
MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, TNF: Tumornekrosefaktor

Abbildung 117 bzw. Abbildung 118 zeigen die Meta-Analysen der Ergebnisse der Studien C0524T06 und JNS012-JPN-03 für die schwerwiegenden Infektionen bzw. für die Gesamtrate der Infektionen. Es zeigte sich jeweils ein nicht statistisch signifikantes Ergebnis.

Die Ergebnisse für die mit TNF-α-Inhibitoren vorbehandelte Patienten waren ebenfalls jeweils nicht statistisch signifikant.

Hieraus ergibt sich jeweils kein Beleg für einen Schaden von Golimumab hinsichtlich der schwerwiegenden Infektionen bzw. der Gesamtrate der Infektionen, weder für Patienten ohne noch für Patienten mit Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren.

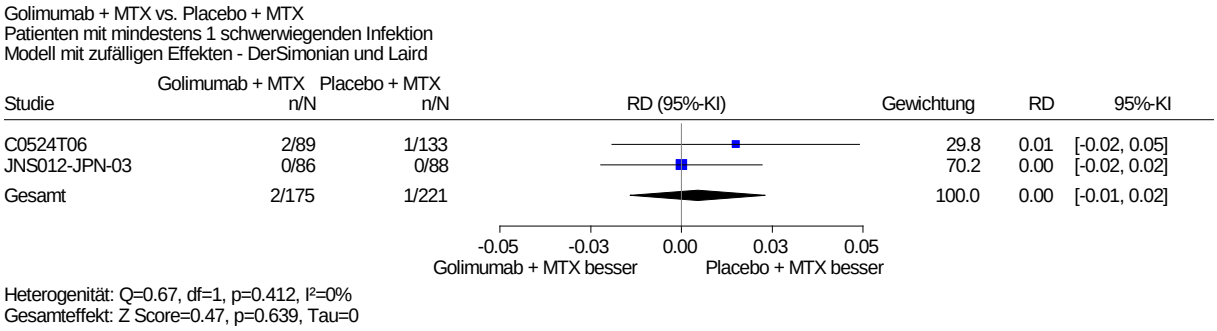


Abbildung 117: Meta-Analyse für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen (Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Infektion) (Golimumab)

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, N: Anzahl Patienten in der Auswertung, RD: Risikodifferenz, vs: versus

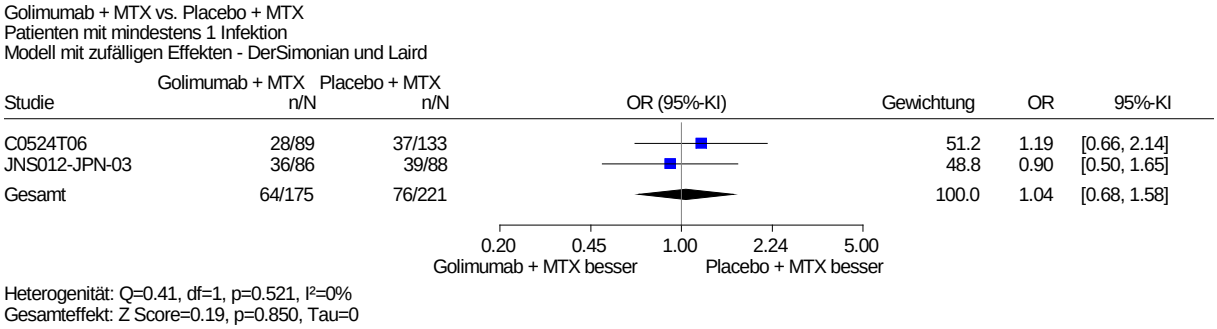


Abbildung 118: Meta-Analyse für den Endpunkt Infektionen (Patienten mit mindestens 1 Infektion) (Golimumab)

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, N: Anzahl Patienten in der Auswertung, OD: Odds Ratio, vs: versus

Zusammenfassung der Ergebnisse zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Zusammenfassend ergibt sich kein Beleg für einen Schaden von Golimumab hinsichtlich SUE, Abbrüchen wegen UE, Gesamtrate der UE, schwerwiegender Infektionen bzw. der Gesamtrate der Infektionen, weder für Patienten ohne noch für Patienten mit Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren.

5.7.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Im Folgenden werden die jeweiligen Subgruppen gemäß ihrer Definition in Abschnitt 4.4.4 dargestellt und evaluiert. Voraussetzung für den Beleg unterschiedlicher Effekte war ein statistisch signifikanter Homogenitäts- bzw. Interaktionstest ($p \leq 0{,}05$). Ein p-Wert zwischen 0,05 und 0,2 lieferte einen Hinweis auf unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen.

Für Golimumab lag eine für die vorliegende Fragestellung relevante Subgruppenanalyse aus der Studie JNS012-JPN-03 für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse hinsichtlich des

potenziellen Effektmodifikators Alter vor. Für den vorliegenden Bericht wurden der Homogenitäts- bzw. Interaktionstest selbst berechnet. Es zeigte sich ein p-Wert von 0,920. Damit lag kein Beleg für unterschiedliche Effekte bei jüngeren und älteren Patienten vor.

5.7.4 Zusammenfassung der Beleglage: Golimumab

Eine ausführliche Zusammenfassung der Ergebnisse zu Golimumab findet sich in Abschnitt 5.12.

Tabelle 239 fasst zusammen, welche Vergleiche für die Untersuchung von Golimumab vorlagen, die Anzahl der in den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studien sowie der Patienten.

Tabelle 239: Zusammenfassende Übersicht zu identifizierten Vergleichen, zur Anzahl eingeschlossener Studien und Patienten für Golimumab

Intervention + MTX	Kontrolle + MTX	Anzahl der Studien	Anzahl der Patienten
Golimumab	Placebo (Population nicht mit TNF-α-Inhibitoren vorbehandelt)	2 (1 publiziert)	401
	Placebo (Population mit TNF-α-Inhibitoren vorbehandelt)	1 (1 publiziert)	205
MTX: Methotrexat, TNF: Tumornekrosefaktor			

Tabelle 240 enthält die Information, für welche der insgesamt in allen Studien identifizierten patientenrelevanten Endpunkte bzw. Operationalisierungen Daten für die vorliegende Nutzenbewertung vorlagen, und auch die Zusammenfassung der Beleglage.

Tabelle 240: Zusammenfassung der Beleglage für Golimumab

		Symptomatik der rheumatoiden Arthritis											**LQ**		**Unerwünschte Arzneimittelwirkungen**				
Prüfintervention	**Remission**	**Schmerzhafte Gelenke**	**Geschwollene Gelenke**	**Schmerz**	**Globale Einschätzung der KA durch den Patienten**	**Allgemeine Gesundheit**	**Morgensteifigkeit**	**Fatigue**	**Schlafqualität**	**Strukturelle Gelenkveränderungen**	**Körperlicher Funktionsstatus**	**Soziales Funktionsniveau**	**SF-36: körperliche Gesundheit / psychische Gesundheit[a]**	**Gesamtmortalität**	**Schwerwiegende UE**	**Abbruch UE**	**UE**	**Schwerwiegende Infektionen**	**Infektionen**
GOL1	⇑⇑	⇑⇑	⇑⇑	⇑	⇔	-	-	⇑	-	-	⇑⇑	⇗	⇑ / ⇔	⇔	⇔	⇔	⇔	⇔	⇔
GOL2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	⇔	⇔	⇔	⇔	⇔	⇔

⇑⇑: Beleg für einen Nutzen oder Beleg für einen geringeren Schaden der Prüfintervention
⇑: Hinweis auf einen Nutzen oder Hinweis auf einen geringeren Schaden der Prüfintervention
⇗: Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden der Prüfintervention
⇔: kein Beleg für einen Nutzen oder geringeren Schaden der Prüfintervention
-: keine Daten berichtet
GOL: Golimumab, GOL1: keine Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren, GOL2: Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren, KA: Krankheitsaktivität, LQ: Lebensqualität, SF: Health Survey Short Form, TNF: Tumornekrosefaktor, UE: unerwünschte Ereignisse

5.8 Infliximab

5.8.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

5.8.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In Tabelle 241 bis Tabelle 246 sind die Angaben zum Studiendesign und zum jeweils untersuchten Patientenkollektiv der 2 zu Infliximab eingeschlossenen Studien dargestellt.

Die Studie C0168T22 war randomisiert, ab 54 Wochen unverblindet und multizentrisch in westlichen Industrienationen. Der für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Vergleich war placebokontrolliert (relevante Anzahl eingeschlossener Patienten: 174). Die unabhängige Studie SWEFOT war randomisiert, unverblindet und multizentrisch (schwedische Zentren). Der Vergleich war aktiv kontrolliert mit Sulfasalazin und Hydroxychloroquin (Anzahl eingeschlossener Patienten: 258). Diese Studie hatte ausschließlich DMARD-naive Patienten eingeschlossen, die zunächst alle mit MTX behandelt wurden. Randomisiert wurden nach 3 bis 4 Monaten die Patienten mit inadäquater Response (gemessen mittels DAS 28 > 3,2). Die Patienten beider Studien erhielten nach Randomisierung alle die Prüfintervention kombiniert mit MTX.

Die relevante Dauer der Studie C0168T22 betrug 102 Wochen. Die Studie war ursprünglich auf 54 Wochen und verblindet geplant. Per Amendments wurde sie um 1 weiteres Studienjahr verlängert mit Entblindung der Patienten und der Möglichkeit, von Placebo auf Infliximab zu wechseln, deren Werte dann mittels LOCF fortgeführt wurden. Insgesamt nahmen 31,8 % der randomisierten Patienten der Placebo + MTX-Gruppe und 64,0 % der randomisierten Patienten der Infliximab + MTX-Gruppe im 2. Studienjahr teil. Aufgrund der Zeitpunkte der Amendments wurde für einen Teil der Patienten die letzte Endpunkterhebung nach 110 oder 122 Wochen durchgeführt. Hiervon waren 51,2 % (Infliximab + MTX-Gruppe) und 13,6 % (Placebo + MTX-Gruppe) der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Patienten betroffen. Die Studie SWEFOT war auf 2 Jahre geplant, allerdings lagen nur die 1-Jahres-Daten publiziert vor. Abzüglich der nichtrandomisierten Phase zu Studienbeginn war die relevante Studiendauer für die vorliegende Bewertung 9 Monate.

Die Studie C0168T22 hatte 5 Behandlungsarme, von denen ausschließlich 2 für die vorliegende Bewertung relevant waren. Die nicht relevanten Behandlungsarme hatten Infliximab in nicht zulassungsgemäßen Dosierungen und / oder Applikationsintervallen untersucht.

In der Studie C0168T22 war der primäre Endpunkt nach 102 Wochen patientenrelevant.

Ausschließlich in der Studie SWEFOT waren Therapieanpassungen nach unzureichendem Ansprechen auf die Intervention möglich (siehe Tabelle 242). Das dafür definierte Kriterium war nur ungenau als mangelhafter Therapieerfolg beschrieben und eine Angabe zum Zeitpunkt fehlte.

In Tabelle 243 und Tabelle 244 sind jeweils die relevanten Ein- und Ausschlusskriterien sowie die relevanten Vorbehandlungen zum Studieneinschluss genannt. In beide Studien konnten Patienten ab 18 Jahre eingeschlossen werden, für die Studie C0168T22 lag das Höchstalter bei 75 Jahren. In die Studie C0168T22 konnten Patienten mit einer Krankheitsdauer ab einem halben Jahr eingeschlossen werden, in der Studie SWEFOT mit maximal einem 1 Jahr. Die Studie C0168T22 schloss Patienten aus, die bereits jemals TNF-α-Inhibitoren erhalten hatten, in SWEFOT war MTX nach Studieneinschluss (vor Randomisierung) das erste DMARD für die Patienten. Die Studie C0168T22 schloss darüber hinaus Patienten aus, die innerhalb von 4 Wochen vor Studienbeginn Kortikosteroide intraartikulär, -venös oder -muskulär erhalten hatten. Zudem waren in dieser Studie alle DMARDs (außer MTX) auszuwaschen und MTX, NSAIDs sowie Kortikosteroide auf eine stabile Dosis einzustellen. Eine stabile Dosis für Kortikosteroide galt für die Studie SWEFOT.

Tabelle 245 und Tabelle 246 enthalten die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Vor- bzw. Begleitbehandlungen bei Studienbeginn. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 51 bis 54 Jahren. Der Frauenanteil lag mit 76 % bis 81 % jeweils deutlich über dem der Männer. Die Patienten der Studie C0168T22 waren durchschnittlich seit 10 Jahren erkrankt und die der Studie SWEFOT seit einem halben Jahr. Der körperliche Funktionsstatus (HAQ) lag in der Studie C0168T22 bei ca. 1,8 und in der Studie SWEFOT bei 1,3.

In beiden Studien hatten deutlich mehr Patienten der Kontrollgruppe die Studie vorzeitig abgebrochen. Die Angaben zu Patienten mit Therapieanpassung in der Studie SWEFOT bezogen sich ausschließlich auf Therapieanpassungen nach Unverträglichkeiten und nicht auch auf die nach fehlendem Therapieerfolg. Es lag kein Gruppenunterschied vor.

In der Studie SWEFOT war MTX nach Studieneinschluss das erste DMARD, das die Patienten eingenommen hatten, und in der Studie C0168T22 hatten sie in der Vergangenheit im Mittel bereits 2 bis 3 DMARDs eingenommen. Die Patienten hatten in der Vergangenheit keine TNF-α-Inhibitoren erhalten, entweder weil zu Studienbeginn noch keine zugelassen waren oder aufgrund der Einschlusskriterien der Studie. Die mittlere wöchentliche MTX-Dosis wurde nur für Letztgenannte angegeben. In beiden Studien hatten die Patienten begeitend Kortikosteroide erhalten, wobei es in der Studie C0168T22 deutlich mehr Patienten als in der Studie SWEFOT waren (jeweils ohne nennenwerte Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen). Zur Dosis bei Studienbeginn lagen für beide Studien keine Angaben vor.

Tabelle 241: Eingeschlossene Studien – Übersicht (Infliximab)

Studie	Studiendesign / Interventionen	Zahl der randomisierten Patienten	Studien-dauer[a]	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien[b]
Kontrollgruppe: Placebo + MTX					
C0168T22 (ATTRACT)	RCT, doppelblind[c], parallel 1. Infliximab 3 mg/kg, Woche 0, 2, 6 danach alle 4 Wochen[d] 2. Infliximab 3 mg/kg, Woche 0, 2, 6 danach alle 8 Wochen 3. Infliximab 10 mg/kg, Woche 0, 2, 6 danach alle 4 Wochen[d] 4. Infliximab 10 mg/kg, Woche 0, 2, 6 danach alle 8 Wochen[d] 5. Placebo, Woche 0, 2, 6 danach alle 4 Wochen Jeweils: ▪ i. v. ▪ + MTX	Gesamtzahl: 340 1. 86 2. 86 3. 81 4. 87 5. 88	102 Wochen[e]	Europa, Kanada, USA 34 Zentren 1997–2000	**Primäre:** ACR 20 % nach 30 Wochen, radiografische Progression nach 54 Wochen, körperlicher Funktionsstatus nach 102 Wochen **Sekundäre:** Remission, Symptomatik, körperlicher Funktionsstatus, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
Kontrollgruppe: Sulfasalazin + Hydroxychloroquin + MTX					
SWEFOT 2009	RCT, parallel 1. Infliximab 3 mg/kg, i. v., Woche 0, 2, 6 danach alle 8 Wochen, 2. Sulfasalazin oral, 2000 mg/Tag + Hydroxychloroquin oral, 400 mg/Tag Jeweils + MTX	Gesamtzahl: 258 1. 128 2. 130	9 Monate[f]	Schweden 15 Zentren 2002–2005 (Rekrutierungsphase)	**Primäre:** Reduzierung des DAS 28 um ≥ 1,2 und Erreichen des Wertes ≤ 3,2 (gute EULAR Response) **Sekundäre:** unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 241: Eingeschlossene Studien – Übersicht (Infliximab (Fortsetzung)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

a: Für die Nutzenbewertung relevante Studiendauer.
b: Extrahierte primäre Zielkriterien beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Extrahierte sekundäre Zielkriterien beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten Parametern für diese Nutzenbewertung.
c: Nach Woche 54 wurde die Placebo + MTX-Behandlung durch Amendment entblindet, mit der Option zum Therapiewechsel zu Infliximab + MTX.
d: Studienarm / -phase in folgenden Tabellen und in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da außerhalb der Zulassung bzw. nicht den Ein- / Ausschlusskriterien der Nutzenbewertung entsprechend.
e: Aufgrund der Zeitpunkte der Amendments kam es dazu, dass für einen Anteil von Patienten die letzte Endpunkterhebung nach 110 oder 122 Wochen durchgeführt wurde. Hiervon waren 51,2 % (Infliximab + MTX-Gruppe) und 13,6 % (Placebo + MTX-Gruppe) der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Patienten betroffen.
f: Die 2-Jahres-Daten waren zum Zeitpunkt der Literaturrecherche für den Vorbericht noch nicht veröffentlicht.

ACR: American College of Rheumatology, DAS: Disease Activity Score, EULAR: European League Against Rheumatism, i. v.: intravenös, MTX: Methotrexat, RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 242: Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen Studien (Infliximab)

Studie	Gruppe / Intervention[a]	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen[b]
Kontrollgruppe: Placebo + MTX			▪
C0168T22 (ATTRACT)	▪ Infliximab 3mg/kg + MTX ▪ Placebo + MTX MTX: Beibehalten der Dosis zum Studienanfang (+ Folsäure: stabile Dosis)	nicht zutreffend	▪ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (≤ 10 mg Prednison-Äquivalent/Tag) ▪ *intraartikuläre Kortikosteroidinjektionen in einzelne Gelenke* ▪ NSAIDs inklusive ASS: stabiler Dosis ▪ *Weitere Analgetika*[c]
Kontrollgruppe: Sulfasalazin + Hydroxychloroquin + MTX			
SWEFOT	▪ Infliximab 3mg/kg + MTX ▪ Sulfasalazin 1000 mg 2 x/Tag + Hydroxychloroquin 400 mg/Tag. + MTX MTX: stabile Dosis (+Folsäure 5 mg)	definiertes Kriterium: fehlender oder mangelhafter Therapieerfolg[d] Art der Anpassung: ▪ Infliximab: Frequenzsteigerung der Infusionen auf alle 6 Wochen ▪ Sulfasalazin: Dosissteigerung bis 1500 mg 2 x/Tag Bei Unverträglichkeit ▪ von Sulfasalazin und /oder Hydroxychloroquin: Dosisreduktion oder Absetzen, beim Absetzen beider Wirkstoffe: Ersetzung durch Cyclosporin A (2,5 mg/kg/Tag mit erlaubter Dosissteigerung auf 5 mg/kg/Tag). ▪ von Infliximab: Ersetzung durch Etanercept (50 mg/Woche)	▪ orale Kortikosteroide: stabile Dosis ▪ intraartikuläre Kortikosteroide: Injektionen in einzelne Gelenke[e]

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: MTX-Dosisanpassungen aufgrund Toxizität wurden in dieser Tabelle nicht explizit dargestellt.
b: Hierunter werden ausschließlich relevante Begleittherapien dargestellt, z. B. Schmerztherapie, entzündungshemmende Medikamente oder Physiotherapie (sofern Daten hierzu vorliegen). Niedrig dosiertes ASS zur kardiovaskulären Prophylaxe wird nicht aufgeführt.
c: Nicht erlaubt < 6 Stunden vor einer Gelenkuntersuchung.
d: keine weiteren Angaben
e: Nicht erlaubt ≤ 4 Wochen vor einer Gelenkuntersuchung.
ASS: Acetylsalicylsäure, MTX: Methotrexat, NSAID: nichtsteroidale Entzündungshemmer (non steroidal anti-inflammatory drug)

Tabelle 243: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien (Infliximab)

Studie	Einschlusskriterien[a]	Ausschlusskriterien[b]
Kontrollgruppe: Placebo + MTX		
C0168T22 (ATTRACT)	▪ Alter: 18–75 Jahre ▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987) ▪ Komponenten der Krankheitsaktivität: ▫ ≥ 6 geschwollene Gelenke[c], ▫ ≥ 6 schmerzhafte Gelenke[c] ▫ ≥ 2 der folgenden Kriterien: CRP ≥ 20 mg/L, BSG ≥ 28 mm/Std, Dauer der Morgensteifigkeit ≥ 30 Minuten ▪ *Krankheitsdauer: ≥ 6 Monate*	▪ *intraartikuläre, -venöse oder -muskuläre Kortikosteroide (inklusive adrenokortikotropischer Hormone) innerhalb der letzten 4 Wochen vor Screening* ▪ *Wirkstoffe zur Senkung von TNFα (wie auch Pentoxifyllin oder Thalidomid) innerhalb der letzten 3 Monate*
Kontrollgruppe: Sulfasalazin + Hydroxychloroquin + MTX		
SWEFOT	▪ Alter: ≥ 18 Jahre ▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987) ▪ Krankheitsaktivität: DAS 28 > 3,2 ▪ Krankheitsdauer: < 1 Jahr	Keine Vorbehandlung mit DMARDs[d]

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.

a: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Altersbeschränkung, Diagnose, Diagnosesystem und -kriterien, Funktionsklassen, Komponenten der Krankheitsaktivität, sofern vorhanden (wie geschwollene, schmerzhafte Gelenke, Schmerz, CRP usw.), Krankheitsdauer. Beschreibung der relevanten Vorbehandlungen zum Studieneinschluss siehe Tabelle 244

b: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, ausgeschlossene Vorbehandlungen (biotechnologisch und synthetisch hergestellte DMARDs), ausgeschlossene begleitende Schmerztherapien oder entzündungshemmende Therapien. Angaben zum Washout aus den Ausschlusskriterien sind in der Tabelle 244 dargestellt.

c: Anzahl untersuchter Gelenke nicht angegeben.

d: Einschlusskriterium in der Nutzenbewertung erfüllt, da alle Studienteilnehmer/-innen 3–4 Monate mit MTX behandelt wurden und dann jene mit einem DAS 28 > 3,2 randomisiert wurden.

ACR: American College of Rheumatology, BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP: C-reaktives Protein, DAS: Disease Activity Score, DMARD: Disease-Modifying Antirheumatic Drug, MTX: Methotrexat, TNF: Tumornekrosefaktor

Tabelle 244: Beschreibung der relevanten Vorbehandlungen zum Studieneinschluss (Infliximab)

Studie	Vorbehandlung (inklusive Washout)
Kontrollgruppe: Placebo + MTX	
C0168T22 (ATTRACT)	▪ MTX: ≥ 3 Monate, stabile Dosis (≥ 12,5 mg/Woche) ≥ 4 Wochen vor dem Screening ▪ Bei Vorbehandlung mit Kortikosteroiden: stabile Dosis ≥ 4 Wochen vor dem Screening (≤ 10 mg Prednison-Äquivalent/Tag) ▪ Bei Vorbehandlung mit NSAID. stabile Dosis ≥ 4 Wochen vor dem Screening ▪ Washout: ▫ DMARDs (außer MTX): 4 Wochen vor der ersten Studienmedikation
Kontrollgruppe: Sulfasalazin + Hydroxychloroquin + MTX	
SWEFOT	▪ Bei Vorbehandlung mit Kortikosteroiden muss die Dosis ≥ 4 Wochen stabil sein (≤ 10 mg Prednison-Äquivalent/Tag)
Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv:* unpublizierte Studie. DMARD: Disease-Modifying Antirheumatic Drug, MTX: Methotrexat, NSAID: nichtsteroidale Entzündungshemmer (non steroidal anti-inflammatory drug)	

Tabelle 245: Charakterisierung der Studienpopulationen (Infliximab)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Alter [Jahre] MW (SD)**	**Geschlecht w / m [%]**	**Erkrankungsdauer [Jahre]**		**Funktionsstatus [HAQ] MW (SD)**	**Studien-abbrecher n (%)**	**Patienten mit Therapieanpassung n (%)**
				MW (SD)	**Median**			
Kontrollgruppe: Placebo + MTX								
C0168T22 (ATTRACT)								
Infliximab + MTX	86	*54 (11)*	81/19	*9,8 (8,2)*	8,4	*1,8 (0,6)*	23 (26,7)[b]	trifft nicht zu[c]
Placebo + MTX	88	*51 (12)*	80/20	*10,7 (8,3)*	8,9	*1,7 (0,6)*	37 (42)[b]	
Kontrollgruppe: Sulfasalazin + Hydroxychloroquin + MTX								
SWEFOT								
Infliximab + MTX	128	51 (13)	76/24	0,5 (0,3)[d]	k. A.	1,3 (0,6)	23 (18,0)[d]	5 (3,9)[e, f]
Sulfasalazin + Hydroxychloroquin + MTX	130	53 (14)	78/22	0,5 (0,3)[d]	k. A.	1,3 (0,6)	41 (31,5)[d]	5 (3,8)[e, g]

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

a: Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf andere Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant

b: Eigene Berechnung. Aus dem Studienbericht geht ausschließlich hervor, dass insgesamt 90 Patienten (20 %) bezogen auf die gesamte Studienpopulation (5 Behandlungsgruppen) die Studie abgebrochen haben ohne Angabe zur Verteilung auf die Gruppen. Aus einer Vollpublikation [202] dieser Studie geht die diskrepante Angabe N = 97 hervor. Hieraus lassen sich allerdings die in der vorliegenden Tabelle dargestellten Angaben für die relevanten Gruppen berechnen.

c: Eine Therapieanpassung war nicht geplant; so sollte die MTX-Dosis – außer bei Toxizität – konstant bleiben. Im Studienbericht finden sich aber Angaben dazu, dass in der Placebo + MTX-Gruppe n = 28 (31,8 %) und in der Infliximab + MTX Gruppe n = 24 (27,9 %) die MTX-Dosis reduziert haben.

d: Eigene Berechnung (aus Erkrankungsdauer in Monaten)

e: Prozentwerte: eigene Berechnung

f: Angabe wurde ausschließlich für den Wechsel auf Cyclosporin A gegeben.

g: Angabe wurde ausschließlich für den Wechsel auf Etanercept gegeben.

HAQ: Health Assessment Questionnaire, k. A.: keine Angabe, n: Anzahl Patienten, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, w / m: weiblich / männlich

Tabelle 246: Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Infliximab)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Vorbehandlung**		**Begleitbehandlung zu Studienbeginn**		
		Anzahl DMARD[b] **MW (SD)**	**Anzahl Patienten mit TNF-α-Inhibitoren in der Vergangenheit** **n (%)**	**MTX Dosis [mg/Woche]** **MW (SD)**	**Kortikosteroide**	
					n (%)	**Dosis [mg/Tag]** **MW (SD)**
Kontrollgruppe: Placebo + MTX						
C0168T22 (ATTRACT) (102 Wochen)						
Infliximab + MTX	86	*2,9* (1,5)[c]	entfällt[d]	16,1 (3,7)	*54 (62,8)*	k. A.
Placebo + MTX	88	2,5 (1,4)[c]	entfällt[d]	16,2 (3,9)	*57* (64,8)	k. A.
Kontrollgruppe: Sulfasalazin + Hydroxychloroquin + MTX						
SWEFOT (9 Monate)						
Infliximab + MTX	128	1 (k. A.)[e]	entfällt[f]	k. A.	8 (6)	k. A.
Sulfasalazin + Hydroxychloroquin + MTX	130	1 (k. A.)[e]	entfällt[f]	k. A.	10 (8)	k. A.

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

a: Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf andere Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant
b: synthetisch hergestellte DMARDs, sofern nicht anders vermerkt
c: MTX wurde hierunter nicht subsumiert.
d: Zum Studienbeginn war kein TNF-α-Inhibitor zugelassen.
e: Diese Angabe lässt sich aus dem Studiendesign ableiten: DMARD-naive Patienten wurden mit MTX behandelt, bevor sie randomisiert wurden.
f: Die Studie hatte ausschließlich DMARD-naive Patienten eingeschlossen.

DMARD: Disease-Modifying Antirheumatic Drug, k. A.: keine Angaben, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Kortikosteroidbehandlung, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, TNF: Tumornekrosefaktor

5.8.1.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Um darzustellen, mit welcher Sicherheit sich ein Effekt oder das Fehlen eines Effektes aus einer Studie ableiten lässt, erfolgte eine Bewertung des Verzerrungspotenzials der in den Studien berichteten Ergebnisse. Die Angaben zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene werden in den Abschnitten zu den einzelnen Endpunkten präsentiert.

Ergebnisse zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 247 beinhaltet die Bewertung des Verzerrungspotenzials der 2 eingeschlossenen Studien zu Infliximab + MTX. Für die Ergebnisse aus beiden Studien wurde auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. Dies war für beide Studien auf die fehlende Verblindung der Patienten und des behandelnden Personals zurückzuführen. Darüber hinaus

fehlten für die Studie SWEFOT vollständige Angaben dazu, wie viele Patienten eine Therapieanpassung erhalten hatten.

Tabelle 247: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene (Infliximab)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelndes Personal			
Kontrollgruppe: Placebo + MTX							
C0168T22 (ATTRACT)	unklar[a]	ja	nein[b]	nein[b]	ja	nein[c]	hoch[b, c]
Kontrollgruppe: Sulfasalazin + Hydroxychloroquin + MTX							
SWEFOT	ja	ja	nein[d]	nein[d]	ja	nein[e]	hoch[d, e]

a: Unzureichende Angaben im Studienbericht
b: Die Studie war bis Studienwoche 54 verblindet, danach wurden entblindet, ob ein Patient in der Placebo- oder Infliximabgruppe war (keine Entblindung der Dosierungsgruppen).
c: Aufgrund der Zeitpunkte der Amendments kam es dazu, dass für einen Anteil von Patienten die letzte Endpunkterhebung nach 110 oder 122 Wochen durchgeführt wurde. Hiervon waren 51,2 % (Infliximab + MTX-Gruppe) und 13,6 % (Placebo + MTX-Gruppe) der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Patienten betroffen.
d: Explizite Beschreibung, dass Patienten und Ärzte in Kenntnis der Gruppenzuteilung (und damit unverblindet) waren. Die Gruppenzuteilung erfolgte allerdings zentral.
e: Keine Angaben zur Häufigkeit der Therapieanpassung (außer Wechsel auf Cyclosporin und Etanercept)
MTX: Methotrexat

5.8.2 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Die Studie SWEFOT verglich Infliximab + MTX, anders als die Studie C0168T22, mit einem aktiven Komparator (keine Prüfintervention des vorliegenden Berichts). Aus diesem Grund wurden die Ergebnisse beider Studien nachfolgend nicht zusammengefasst.

5.8.2.1 Remission

Es lagen ausschließlich aus einer der beiden Studien (C0168T22) Ergebnisse zur Remission vor. Erhoben wurde die Remission mittels Pinals-Kriterien (siehe Anhang E). In dieser Studie wurde statt der BSG ein CRP ≤ 10 mg/L herangezogen.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Remission

Tabelle 248 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Pinals-Kriterien auf Endpunktebene. Für die Studie C0168T22 wurde auf Endpunktebene für die Ergebnisse ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet, da bereits auf Studienebene aufgrund

fehlender Verblindung ein hohes Verzerrungspotenzial vorlag und zudem die Endpunkterhebung nicht verblindet erfolgt war.

Tabelle 248: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Remission (Infliximab)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
Kontrollgruppe: Placebo + MTX						
C0168T22 (ATTRACT)	hoch	nein[a]	ja	ja	ja	hoch[a, b]
Kontrollgruppe: Sulfasalazin + Hydroxychloroquin + MTX						
SWEFOT	Endpunkt nicht untersucht					

a: Die Studie war bis Studienwoche 54 verblindet, danach wurden Studienpersonal und Patienten entblindet.
b: hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene wegen fehlender Verblindung
ITT: Intention-to-Treat, MTX: Methotrexat

Ergebnisse zur Remission

In Tabelle 249 sind die Ergebnisse zu den Pinals-Kriterien dargestellt.

Tabelle 249: Ergebnisse zur Remission – Pinals-Kriterien (Infliximab)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Remissionsrate** **n (%)**[b]	**Gruppenunterschied**[b] **Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert**
Kontrollgruppe: Placebo + MTX			
C0168T22 (ATTRACT) (102 Wochen)			
Infliximab + MTX	*86*	*1 (1,2)*	RD[c]: 0,01 [−0,03; 0,06]; k. A.
Placebo + MTX	*88*	*0 (0)*	
Kontrollgruppe: Sulfasalazin + Hydroxychloroquin + MTX			
SWEFOT (9 Monate)	Endpunkt nicht untersucht		

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Zahl der Patienten in Auswertung
b: LOCF-Auswertung der ITT-Population
c: Eigene Berechnung (Wilson Scores).
k. A.: keine Angabe, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, RD: Risikodifferenz

Die Studie zeigte für den Anteil der Patienten, die die Pinals-Kriterien erreicht hatten, keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Hieraus ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen von Infliximab hinsichtlich der Remission.

5.8.2.2 Symptomatik der rheumatoiden Arthritis

5.8.2.2.1 Schmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke

Nur aus einer der beiden Studien (C0168T22) lagen Ergebnisse zu schmerzhaften bzw. geschwollenen Gelenken vor. Es wurden die relativen Änderungen der Anzahl der schmerzhaften bzw. geschwollenen Gelenke im Vergleich zu Studienbeginn ausgewertet.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schmerzhaften Gelenken, geschwollenen Gelenken

Tabelle 250 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den relativen Änderungen der Anzahl der schmerzhaften Gelenke und der geschwollenen Gelenke auf Endpunktebene. Für die Studie C0168T22 wurde auf Endpunktebene für die Ergebnisse ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet, da bereits auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial vorlag. Darüber hinaus war die Endpunkterhebung nicht verblindet und es hatten bedeutsam mehr Patienten der Placebo + MTX-Gruppe die Studie vorzeitig abgebrochen. Die Abbruchgründe konnten nicht nachvollzogen werden. Wegen des hohen Unterschiedes und der Verwendung von LOCF als Ersetzungsverfahren war ein verzerrender Einfluss auf den geschätzten Behandlungseffekt möglich.

Tabelle 250: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte / geschwollene Gelenke (Infliximab)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
Kontrollgruppe: Placebo + MTX						
C0168T22 (ATTRACT)	hoch	nein[a]	nein[b]	ja	ja	hoch[a, b, c]
Kontrollgruppe: Sulfasalazin + Hydroxychloroquin + MTX						
SWEFOT	Endpunkt nicht untersucht					

a: Die Studie war bis Studienwoche 54 verblindet, danach wurden Studienpersonal und Patienten entblindet.
b: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten ohne Angabe eines Grundes (Prüfintervention: 26,7 %, Kontrolle: 42 %; Gruppenunterschied: 15,3 Prozentpunkte).
c: hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene wegen fehlender Verblindung
ITT: Intention-to-Treat, MTX: Methotrexat

Ergebnisse zu schmerzhaften Gelenken

In Tabelle 251 sind die Ergebnisse zu den relativen Änderungen der Anzahl der schmerzhaften Gelenke dargestellt.

Tabelle 251: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte Gelenke (Infliximab)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studienende MW (SD)**	**Relative Änderung [%]**[b] **verglichen zu Studienbeginn**[c, d] **MW (SD)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz**[c, e] **[95 %-KI]; p-Wert**
Kontrollgruppe: Placebo + MTX					
C0168T22 (ATTRACT)[f] (102 Wochen)					
Infliximab + MTX	*84*	*32 (18)*	k. A.	*−47,8 (54,0)*	−20,4 [−37,33; −3,47][g]; *0,005*[h]
Placebo + MTX	*86*	*31 (18)*	k. A.	*−27,4(58,6)*	
Kontrollgruppe: Sulfasalazin + Hydroxychloroquin + MTX					
SWEFOT (9 Monate)			Endpunkt nicht untersucht		

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: absolute Änderung: keine Angabe
c: LOCF-Auswertung der ITT-Population.
d: Negative Änderung bedeutet Verbesserung. Die Ergebnisse aus Studien, in denen positive Änderung als Verbesserung beschrieben wird, sind angepasst (Vorzeichen geändert).
e: Negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Infliximab + MTX.
f: basierend auf 68 Joint-count
g: eigene Berechnung
h: p-Wert vermutlich aus nichtparametrischem Test (van der Waerden)
ITT: Intention-to-Treat, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung.

Die Studie C0168T22 zeigte für die relativen Änderungen der Anzahl der schmerzhaften Gelenke einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Infliximab + MTX. Das Ergebnis beruhte auf einer Studie mit einem endpunktbezogenen hohen Verzerrungspotenzial.

Hieraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen von Infliximab hinsichtlich schmerzhafter Gelenke.

Ergebnisse zu geschwollenen Gelenken

In Tabelle 252 sind die Ergebnisse zu den relativen Änderungen der Anzahl der geschwollenen Gelenke dargestellt.

Tabelle 252: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – geschwollene Gelenke (Infliximab)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studien-ende MW (SD)**	**Relative Änderung [%]**[b] **verglichen zu Studienbeginn**[c, d] **MW (SD)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz**[c, e] **[95 %-KI]; p-Wert**
Kontrollgruppe: Placebo + MTX					
C0168T22 (ATTRACT)[f] (102 Wochen)					
Infliximab + MTX	*84*	*22 (12)*	k. A.	*−39,2 (59,6)*	−24,9 [−43,10; −6,70][g]; *< 0,001*[h]
Placebo + MTX	*86*	*21 (12)*	k. A.	*−14,3 (61,5)*	
Kontrollgruppe: Sulfasalazin + Hydroxychloroquin + MTX					
SWEFOT (9 Monate)			Endpunkt nicht untersucht		

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: absolute Änderung: keine Angabe
c: LOCF-Auswertung der ITT-Population.
d: Negative Änderung bedeutet Verbesserung.
e: Negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Infliximab + MTX.
f: basierend auf 66 Joint-count
g: eigene Berechnung
h: p-Wert vermutlich aus nichtparametrischem Test (van der Waerden)
ITT: Intention-to-Treat, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung.

Auch für die relativen Änderungen der Anzahl der geschwollenen Gelenke zeigte die Studie C0168T22 einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Infliximab + MTX. Das Ergebnis beruhte auf einer Studie mit einem endpunktbezogenen hohen Verzerrungspotenzial.

Hieraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen von Infliximab hinsichtlich geschwollener Gelenke.

5.8.2.2.2 Schmerz

Nur aus einer von 2 Studien (C0168T22) lagen Ergebnisse vor. Für diese Studie wurden relative Änderungen des Schmerzes im Vergleich zu Studienbeginn ausgewertet. Die Patienten hatten den Schmerz mittels einer visuellen Analogskala beurteilt (siehe Anhang E).

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Schmerz

Tabelle 253 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den relativen Änderungen auf der VAS zum Schmerz auf Endpunktebene. Auf Endpunktebene wurde für die Ergebnisse ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet, da bereits auf Studienebene ein

hohes Verzerrungspotenzial vorlag. Darüber hinaus war die Endpunkterhebung nicht verblindet und es hatten bedeutsam mehr Patienten der Placebo + MTX-Gruppe die Studie vorzeitig abgebrochen. Die Abbruchgründe konnten nicht nachvollzogen werden. Wegen des hohen Unterschiedes und der Verwendung von LOCF als Ersetzungsverfahren war ein verzerrender Einfluss auf den geschätzten Behandlungseffekt möglich.

Tabelle 253: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz (Infliximab)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
Kontrollgruppe: Placebo + MTX						
C0168T22 (ATTRACT)	hoch	nein[a]	nein[b]	ja	ja	hoch[a, b, c]
Kontrollgruppe: Sulfasalazin + Hydroxychloroquin + MTX						
SWEFOT	Endpunkt nicht untersucht					

a: Die Studie war bis Studienwoche 54 verblindet, danach wurden Studienpersonal und Patienten entblindet.
b: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten ohne Angabe eines Grundes (Prüfintervention: 26,7 %, Kontrolle: 42 %; Gruppenunterschied: 15,3 Prozentpunkte).
c: hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene wegen fehlender Verblindung
ITT: Intention-to-Treat, MTX: Methotrexat

Ergebnisse zum Schmerz

In Tabelle 254 sind die Ergebnisse zu den relativen Änderungen auf der VAS zum Schmerz dargestellt.

Tabelle 254: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz – VAS 100 mm (Infliximab)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studien-ende MW (SD)**	**Relative Änderung [%]**[b] **verglichen zu Studienbeginn**[c, d] **MW (SD)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[c, e]**; p-Wert**
Kontrollgruppe: Placebo + MTX					
C0168T22 (ATTRACT)[f] (102 Wochen)					
Infliximab + MTX	*86*	*68,00 (19,00)*	k. A.	*−20,2 (57,4)*	k. A.; *0,053*[g]
Placebo + MTX	*88*	*63,00 (22,00)*	k. A.	*−5,4 (55,8)*	
Kontrollgruppe: Sulfasalazin + Hydroxychloroquin + MTX					
SWEFOT (9 Monate)			Endpunkt nicht untersucht		

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: absolute Änderungen: keine Angabe
c: LOCF-Auswertung der ITT-Population
d: Negative Änderung bedeutet Verbesserung.
e: Negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Infliximab + MTX.
f: VAS 10 cm wurde auf 100 mm umgerechnet.
g: p-Wert vermutlich aus nichtparametrischem Test (van der Waerden)
ITT: Intention-to-Treat, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, VAS: visuelle Analogskala

Die Studie zeigte für die relativen Änderungen auf der VAS zum Schmerz ein nicht statistisch signifikantes Ergebnis.

Hieraus ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen von Infliximab hinsichtlich Schmerz.

5.8.2.2.3 Globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten

Nur für eine von 2 Studien C0168T22 lagen Ergebnisse zur globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten vor. Es wurden die relativen Änderungen der globalen Einschätzung im Vergleich zu Studienbeginn ausgewertet. Die Patienten hatten die Krankheitsaktivität global mittels einer visuellen Analogskala eingeschätzt (siehe Anhang E).

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten

Tabelle 255 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den relativen Änderungen auf der VAS zur globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten auf Endpunktebene. Auf Endpunktebene wurde für die Ergebnisse ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet, da bereits auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial

vorlag. Darüber hinaus war die Endpunkterhebung nicht verblindet und es hatten bedeutsam mehr Patienten der Placebo + MTX-Gruppe die Studie vorzeitig abgebrochen. Trotz LOCF-Auswertung waren relevante Verzerrungen der Ergebnisse dadurch möglich. Die Abbruchgründe konnten nicht nachvollzogen werden. Wegen des hohen Unterschiedes und der Verwendung von LOCF als Ersetzungsverfahren war ein verzerrender Einfluss auf den geschätzten Behandlungseffekt möglich.

Tabelle 255: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (Infliximab)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
Kontrollgruppe: Placebo + MTX						
C0168T22 (ATTRACT)	hoch	nein[a]	nein[b]	ja	ja	hoch[a-c]
Kontrollgruppe: Sulfasalazin + Hydroxychloroquin + MTX						
SWEFOT	Endpunkt nicht untersucht					

a: Die Studie war bis Studienwoche 54 verblindet, danach wurden Studienpersonal und Patienten entblindet.
b: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten ohne Angabe eines Grundes (Prüfintervention: 26,7 %, Kontrolle: 42 %; Gruppenunterschied: 15,3 Prozentpunkte).
c: hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene wegen fehlender Verblindung
ITT: Intention-to-Treat, MTX: Methotrexat

Ergebnisse zur globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten

In Tabelle 256 sind die Ergebnisse zu den relativen Änderungen auf der VAS zur globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten dargestellt.

Tabelle 256: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten – VAS 100 mm (Infliximab)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studienende MW (SD)**	**Relative Änderung [%]**[b] **verglichen zu Studienbeginn**[c, d] **MW (SD)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[c, e]**; p-Wert**
Kontrollgruppe: Placebo + MTX					
C0168T22 (ATTRACT)[f] (102 Wochen)					
Infliximab + MTX	*86*	*64 (22)*	k. A.	*10,4 (84,4)*	k. A.; *0,063*[g]
Placebo + MTX	*88*	*60 (25)*	k. A.	*−11,1 (122,9)*	

(Fortsetzung)

Tabelle 256: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten – VAS 100 mm (Infliximab (Fortsetzung)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studienbeginn MW (SD)**	**Wert zum Studienende MW (SD)**	**Relative Änderung [%]**[b] **verglichen zu Studienbeginn**[c, d] **MW (SD)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[c, e]**; p-Wert**
Kontrollgruppe: Sulfasalazin + Hydroxychloroquin + MTX					
SWEFOT (9 Monate)			Endpunkt nicht untersucht		

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: absolute Änderung: keine Angabe
c: LOCF-Auswertung der ITT-Population
d: Negative Änderung bedeutet Verbesserung.
e: Negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Infliximab + MTX.
f: VAS 10 cm wurde auf 100 mm umgerechnet.
g: p-Wert vermutlich aus nichtparametrischem Test (van der Waerden)
ITT: Intention-to-Treat, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

Die Studie C0168T22 zeigte für die absoluten Änderungen auf der VAS zur globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten ein nicht statistisch signifikantes Ergebnis.

Hieraus ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen von Infliximab hinsichtlich der globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten.

5.8.2.2.4 Einschätzung der allgemeinen Gesundheit durch den Patienten

Die Einschätzung der allgemeinen Gesundheit durch den Patienten wurde in den für den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studien zu Infliximab + MTX nicht untersucht.

5.8.2.2.5 Morgensteifigkeit

Nur aus einer von 2 Studien (C0168T22) lagen Ergebnisse zur Morgensteifigkeit vor. Die Dauer der Morgensteifigkeit wurde als relative Änderung im Vergleich zu Studienbeginn ausgewertet.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Morgensteifigkeit

Tabelle 257 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur relativen Änderung der Dauer der Morgensteifigkeit auf Endpunktebene. Auf Endpunktebene wurde für die Ergebnisse ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet, da bereits auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial vorlag. Darüber hinaus war die Endpunkterhebung nicht verblindet und es hatten bedeutsam mehr Patienten der Placebo + MTX-Gruppe die Studie

vorzeitig abgebrochen. Die Abbruchgründe konnten nicht nachvollzogen werden. Wegen des hohen Unterschiedes und der Verwendung von LOCF als Ersetzungsverfahren war ein verzerrender Einfluss auf den geschätzten Behandlungseffekt möglich.

Tabelle 257: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Dauer der Morgensteifigkeit (Infliximab)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
Kontrollgruppe: Placebo + MTX						
C0168T22 (ATTRACT)	hoch	nein[a]	nein[b]	ja	ja	hoch[a, b, c]
Kontrollgruppe: Sulfasalazin + Hydroxychloroquin + MTX						
SWEFOT	Endpunkt nicht untersucht					

a: Die Studie war bis Studienwoche 54 verblindet, danach wurden Studienpersonal und Patienten entblindet.
b: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten ohne Angabe eines Grundes (Prüfintervention: 26,7 %, Kontrolle: 42 %; Gruppenunterschied: 15,3 Prozentpunkte).
c: hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene wegen fehlender Verblindung
ITT: Intention-to-Treat, MTX: Methotrexat

Ergebnisse zur Morgensteifigkeit

In Tabelle 258 sind die Ergebnisse zur relativen Änderung der Dauer der Morgensteifigkeit enthalten.

Tabelle 258: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Dauer der Morgensteifigkeit in Minuten (Infliximab)

Studie **Gruppe**	**N[a]**	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studien-ende MW (SD)**	**Relative Änderung [%] verglichen zu Studienbeginn[b,c, d] MW (SD)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI][e]; p-Wert**
Kontrollgruppe: Placebo + MTX					
C0168T22 (ATTRACT) (102 Wochen)					
Infliximab + MTX	*85*	*164 (248)*	k. A.	*−1,0 (225,1)*	k. A.; *0,039*[f]
Placebo + MTX	*85*	*199 (279)*	k. A.	*20,3 (79,7)*	

(Fortsetzung)

Tabelle 258: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Dauer der Morgensteifigkeit in Minuten (Infliximab (Fortsetzung)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studien-ende MW (SD)**	**Relative Änderung [%] verglichen zu Studienbeginn**[b,c, d] **MW (SD)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[e]**; p-Wert**
Kontrollgruppe: Sulfasalazin + Hydroxychloroquin + MTX					
SWEFOT (9 Monate)		Endpunkt nicht untersucht			

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: LOCF-Auswertung der ITT-Population.
c: Negative Änderung bedeutet Verbesserung.
d: absolute Änderungen: keine Angabe
e: Negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Infliximab + MTX.
f: p-Wert vermutlich aus nichtparametrischem Test (van der Waerden)
ITT: Intention-to-Treat, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

Die Studie lieferte für die relativen Änderung der Dauer der Morgensteifigkeit ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Infliximab + MTX. Dieses Ergebnis beruhte auf einer Studie mit einem endpunktbezogen hohen Verzerrungspotenzial.

Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen von Infliximab hinsichtlich der Dauer der Morgensteifigkeit.

5.8.2.2.6 Fatigue

Nur aus einer von 2 Studien (C0168T22) lagen Ergebnisse vor. Die Fatigue wurde als relative Änderung im Vergleich zu Studienbeginn ausgewertet und mittels einer visuellen Analog-skala erhoben (siehe Anhang E).

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Fatigue

Tabelle 259 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur relativen Änderung auf der VAS zur Fatigue auf Endpunktebene. Für die Studie C0168T22 wurde auf Endpunktebene für die Ergebnisse ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet, da bereits auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial vorlag. Darüber hinaus war die Endpunkterhebung nicht verblindet und es hatten bedeutsam mehr Patienten der Placebo + MTX-Gruppe die Studie vorzeitig abgebrochen. Die Abbruchgründe konnten nicht nachvollzogen werden. Wegen des hohen Unterschiedes und der Verwendung von LOCF als Ersetzungsverfahren war ein verzerrender Einfluss auf den geschätzten Behandlungseffekt möglich.

Tabelle 259: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Fatigue (Infliximab)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
Kontrollgruppe: Placebo + MTX						
C0168T22 (ATTRACT)	hoch	nein[a]	nein[b]	ja	ja	hoch[a, b, c]
Kontrollgruppe: Sulfasalazin + Hydroxychloroquin + MTX						
SWEFOT	Endpunkt nicht untersucht					

a: Die Studie war bis Studienwoche 54 verblindet, danach wurden Studienpersonal und Patienten entblindet
b: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten ohne Angabe eines Grundes (Prüfintervention: 26,7 %, Kontrolle: 42 %; Gruppenunterschied: 15,3 Prozentpunkte).
c: Hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene wegen fehlender Verblindung
ITT: Intention-to-Treat, MTX: Methotrexat

Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis: Fatigue

In Tabelle 260 sind die Ergebnisse zur relativen Änderung auf der VAS zur Fatigue dargestellt.

Tabelle 260: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Fatigue – VAS 100 mm (Infliximab)

Studie **Gruppe**	**N[a]**	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studienende MW (SD)**	**Relative Änderung [%][b] verglichen zu Studienbeginn[c, d] MW (SD)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI][c, e]; p-Wert**
Kontrollgruppe: Placebo + MTX					
C0168T22 (ATTRACT)[f] (102 Wochen)					
Infliximab + MTX	*86*	*62,0 (22,0)*	k. A.	*7,7 (83,1)*	k. A.; *0,075*[g]
Placebo + MTX	*88*	*61,0 (23,0)*	k. A.	*−8,1 (98,6)*	
Kontrollgruppe: Sulfasalazin + Hydroxychloroquin + MTX					
SWEFOT (9 Monate)	Endpunkt nicht untersucht				

(Fortsetzung)

Tabelle 260: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Fatigue – VAS 100 mm (Infliximab (Fortsetzung)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: absolute Änderungen: keine Angabe
c: LOCF-Auswertung der ITT-Population
d: Negative Änderung bedeutet Verbesserung.
e: Negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Infliximab + MTX.
f: VAS 10 cm wurde auf 100 mm umgerechnet
g: p-Wert vermutlich aus nichtparametrischem Test (van der Waerden)
ITT: Intention-to-Treat, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

Die Studie zeigte für die relative Änderung auf der VAS zur Fatigue ein nicht statistisch signifikantes Ergebnis.

Es ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen von Infliximab hinsichtlich Fatigue.

5.8.2.2.7 Schlafqualität

Die Schlafqualität wurde in den für den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studien zu Infliximab + MTX nicht untersucht.

5.8.2.2.8 Zusammenfassung der Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis

Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen von Infliximab hinsichtlich der Symptomatik der rheumatoiden Arthritis bezogen auf schmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke und die Morgensteifigkeit. Es ergibt kein Beleg für einen Nutzen im Hinblick auf Schmerz, die globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten und Fatigue.

5.8.2.3 Strukturelle Gelenkveränderungen

Strukturelle Gelenkveränderungen wurden in den für den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studien zu Infliximab + MTX nicht untersucht.

5.8.2.4 Körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens

Nur aus einer von 2 Studien (C0168T22) lagen Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus vor. Der körperliche Funktionsstatus wurde als absolute Änderung im Vergleich zu Studienbeginn ausgewertet und mit dem HAQ-DI erhoben (siehe Anhang E).

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus

Tabelle 261 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die Ergebnisse zur absoluten Änderung auf dem HAQ-DI auf Endpunktebene. Auf

Endpunktebene wurde für die Ergebnisse ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet, da bereits auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial vorlag. Darüber hinaus war die Endpunkterhebung nicht verblindet und es hatten bedeutsam mehr Patienten der Placebo + MTX-Gruppe die Studie vorzeitig abgebrochen. Die Abbruchgründe konnten nicht nachvollzogen werden. Wegen des hohen Unterschiedes und der Verwendung von LOCF als Ersetzungsverfahren war ein verzerrender Einfluss auf den geschätzten Behandlungseffekt möglich.

Tabelle 261: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: körperlicher Funktionsstatus (Infliximab)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
Kontrollgruppe: Placebo + MTX						
C0168T22 (ATTRACT)	hoch	nein[a]	nein[b]	ja	ja	hoch[a, b, c]
Kontrollgruppe: Sulfasalazin + Hydroxychloroquin + MTX						
SWEFOT	Endpunkt nicht untersucht					

a: Die Studie war bis Studienwoche 54 verblindet, danach wurden Studienpersonal und Patienten entblindet.
b: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten ohne Angabe eines Grundes (Prüfintervention: 26,7 %, Kontrolle: 42 %; Gruppenunterschied: 15,3 Prozentpunkte).
c: hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene wegen fehlender Verblindung
ITT: Intention-to-Treat, MTX: Methotrexat

Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus

In Tabelle 262 sind die Ergebnisse zur absoluten Änderung auf dem HAQ-DI dargestellt.

Tabelle 262: Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus – Änderungen (Infliximab)

Studie **Gruppe**	**Skala**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studien-ende MW (SD)**[b]	**Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b, c] **MW (SD)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[b, d]**; p-Wert**
Kontrollgruppe: Placebo + MTX						
C0168T22 (ATTRACT) (102 Wochen)						
Infliximab + MTX	HAQ-DI	*86*	*1,8 (0,6)*	k. A.	*−0,3 (0,6)*	0 [−0,18; 0,18][e]; *0,349*[f]
Placebo + MTX		*87*	*1,7 (0,6)*	k. A.	*−0,3 (0,6)*	

(Fortsetzung)

Tabelle 262: Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus – Änderungen (Infliximab) (Fortsetzung)

Studie **Gruppe**	**Skala**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studien-ende MW (SD)**[b]	**Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b, c] **MW (SD)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[b, d]**; p-Wert**
Kontrollgruppe: Sulfasalazin + Hydroxychloroquin + MTX						
SWEFOT (9 Monate)				Endpunkt nicht untersucht		

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: LOCF-Auswertung der ITT-Population.
c: Negative Änderung bedeutet Verbesserung. Die Ergebnisse aus Studien, in denen positive Änderung als Verbesserung beschrieben wird, sind angepasst (Vorzeichen geändert).
d: Negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Infliximab + MTX.
e: Differenz und Konfidenzintervall: eigene Berechnung.
f: p-Wert vermutlich aus nichtparametrischem Test (van der Waerden)
HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index, ITT: Intention-to-Treat, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

Die Studie C0168T22 zeigte für die absoluten Änderungen auf dem HAQ-DI ein nicht statistisch signifikantes Ergebnis.

Hieraus ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen von Infliximab hinsichtlich des körperlichen Funktionsstatus.

5.8.2.5 Soziales Funktionsniveau (Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben)

Das soziale Funktionsniveau wurde in den für den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studien zu Infliximab + MTX nicht untersucht.

5.8.2.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Nur aus einer von 2 Studien (C0168T22) lagen Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde als absolute Änderung im Vergleich zu Studienbeginn ausgewertet und mittels des SF-36 erhoben (siehe Anhang E).

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 263 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur absoluten Änderung des SF-36 auf Endpunktebene. Auf Endpunktebene wurde für die Ergebnisse ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet, da bereits auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial vorlag. Darüber hinaus war die Endpunkterhebung nicht verblindet und es hatten bedeutsam mehr Patienten der Placebo + MTX-Gruppe die Studie vorzeitig abgebrochen. Die

Abbruchgründe konnten nicht nachvollzogen werden. Wegen des hohen Unterschiedes und der Verwendung von LOCF als Ersetzungsverfahren war ein verzerrender Einfluss auf den geschätzten Behandlungseffekt möglich.

Tabelle 263: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: gesundheitsbezogene Lebensqualität (Infliximab)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
Kontrollgruppe: Placebo + MTX						
C0168T22 (ATTRACT)	hoch	nein[a]	nein[b]	ja	ja	hoch[a-c]
Kontrollgruppe: Sulfasalazin + Hydroxychloroquin + MTX						
SWEFOT			Endpunkt nicht untersucht			

a: Die Studie war bis Studienwoche 54 verblindet, danach wurden Studienpersonal und Patienten entblindet
b: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten ohne Angabe eines Grundes (Prüfintervention: 26,7 %, Kontrolle: 42 %; Gruppenunterschied: 15,3 Prozentpunkte).
c: hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene wegen fehlender Verblindung
ITT: Intention-to-Treat, MTX: Methotrexat

Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

In Tabelle 264 sind die Ergebnisse zur absoluten Änderung des SF-36 dargestellt.

Tabelle 264: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SF-36 (Infliximab)

Studie **Subskala** **Intervention**	**N[a]**	**Wert bei Studien-anfang MW (SD)**	**Wert bei Studien-ende**	**Absolute Änderung im Vergleich zum Studienanfang (SE)[b, c]**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI][d]; p-Wert**
Kontrollgruppe: Placebo + MTX					
C0168T22 (ATTRACT)[e] (102 Wochen)					
Summenscore „körperliche Gesundheit“					
Infliximab + MTX	*83*	*26,5 (7,3)*	k. A.	*5,1*[f] *(9,9)*	k. A.; [k. A.]; *0,840*[g]
Placebo + MTX	*82*	*27,1 (8,2)*	k. A.	*5,2*[f] *(9,1)*	
Summenscore „psychische Gesundheit“					
Infliximab + MTX	*83*	*45,6 (11,3)*	k. A.	*3,9*[f] *(12,4)*	k. A.; [k. A.]; *0,557*[g]
Placebo + MTX	*82*	*47,3 (11,7)*	k. A.	*2,7*[f] *(11,7)*	

(Fortsetzung)

Tabelle 264: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SF-36 (Infliximab (Fortsetzung)

Studie **Subskala** **Intervention**	**N**[a]	**Wert bei Studien-anfang MW (SD)**	**Wert bei Studien-ende**	**Absolute Änderung im Vergleich zum Studienanfang (SE)**[b, c]	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[d]**; p-Wert**
Kontrollgruppe: Sulfasalazin + Hydroxychloroquin + MTX					
SWEFOT (9 Monate)			Endpunkt nicht untersucht		

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: LOCF-Auswertung der ITT-Population.
c: Positive Änderung im Studienverlauf: Verbesserung der Lebensqualität
d: Positive Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Infliximab + MTX.
e: Für die Subskalen war im Studienbericht nur eine Analyse ohne Ersetzung der fehlenden Werte vorhanden. Da der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten > 30 % und der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war, werden diese nicht dargestellt. (Ausgewertet waren 62 Infliximab + MTX-Patienten und 49 Placebo + MTX-Patienten.)
f: Unklar, ob die Werte adjustiert sind.
g: p-Wert aus nichtparametrischem Test (van der Waerden)

ITT: Intention-to-Treat, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler

Die Studie lieferte weder für die absolute Änderung des Summenscores der körperlichen Gesundheit noch für die des Summenscores der psychischen Gesundheit des SF-36 ein statistisch signifikantes Ergebnis.

Hieraus ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen von Infliximab hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

5.8.2.7 Gesamtmortalität

Aus beiden eingeschlossenen Studien lagen Ergebnisse hierzu vor. Keine Studie war darauf ausgelegt, die Gesamtmortalität zu untersuchen, daher wurden für die vorliegende Nutzenbewertung die berichteten Todesfälle herangezogen.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Tabelle 265 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Todesfällen auf Endpunktebene. Für beide Studien wurde für die Ergebnisse auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet, da bereits auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial vorlag. Darüber hinaus hatten bedeutsam mehr Patienten der Placebo + MTX-Gruppe die Studie vorzeitig abgebrochen. Für die Studie C0168T22 waren die Abbruchgründe nicht nachvollziehbar, für die Studie SWEFOT bezog sich dieser Unterschied auf Abbrüche wegen fehlender Wirksamkeit. Da diese Patienten für die Erfassung von Ereignissen nicht mehr zur Verfügung standen, kann dies zu relevanten

Verzerrungen führen. Darüber hinaus blieb für SWEFOT für einen Teil der möglichen Therapieanpassungen unklar, ob und wie viele Patienten diese erhalten hatten.

Tabelle 265: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Gesamtmortalität (Infliximab)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
Kontrollgruppe: Placebo + MTX						
C0168T22 (ATTRACT)	hoch	nein[a]	nein[b]	ja	ja	hoch[b, c]
Kontrollgruppe: Sulfasalazin + Hydroxychloroquin + MTX						
SWEFOT	hoch	nein[d]	nein[e]	ja	nein[f]	hoch[c, e, f]

a: Die Studie war bis Studienwoche 54 verblindet, danach wurde entblindet, ob eine Patient Placebo oder Infliximab bekam.
b: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten ohne Angabe eines Grundes (Prüfintervention: 26,7 %, Kontrolle: 42 %; Gruppenunterschied: 15,3 Prozentpunkte).
c: hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene wegen fehlender Verblindung
d: unverblindete Studie
e: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 2,3 %, Kontrolle: 13,5 %; Gruppenunterschied: 11,2 Prozentpunkte)
f: keine Angabe dazu, wie viele Patienten eine Therapieanpassung erhalten haben, abgesehen vom Wechsel auf Cyclosporin bzw. Etanercept
ITT: Intention-to-Treat, MTX: Methotrexat

Ergebnisse zur Gesamtmortalität

In Tabelle 266 sind die Ergebnisse zu den Todesfällen dargestellt.

Tabelle 266: Ergebnisse zur Gesamtmortalität (Infliximab)

Studie Intervention	N[a]	Todesfälle n (%)
Kontrollgruppe: Placebo + MTX		
C0168T22 (ATTRACT) (102 Wochen)		
Infliximab + MTX	*88*	3 (3,4)[b]
Placebo + MTX	*86*	4 (4,7)[b]
Gruppenunterschied: p-Wert		0,761[c]

(Fortsetzung)

Tabelle 266: Ergebnisse zur Gesamtmortalität (Infliximab) (Fortsetzung)

Studie **Intervention**	**N**[a]	**Todesfälle** **n (%)**
Kontrollgruppe: Sulfasalazin + Hydroxychloroquin + MTX		
SWEFOT (9 Monate)		
Infliximab + MTX	128	0 (0)
Sulfasalazin + Hydroxychloroquin + MTX	130	0 (0)
Gruppenunterschied: p-Wert		1[c]

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller.
Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.
a: Anzahl ausgewerteter Patienten, relevante Abweichungen von der randomisierten Population werden in separaten Fußnoten vermerkt.
b: Prozentwerte: eigene Berechnung.
c: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [217])
MTX: Methotrexat, n: Anzahl Todesfälle

Keine der beiden Studien zeigte für die Todesfälle ein statistisch signifikantes Ergebnis. Aus der Studie SWEFOT wurden keine Todesfälle berichtet.

Hieraus ergibt sich kein Beleg für einen Schaden von Infliximab hinsichtlich der Gesamtmortalität.

Es ergibt sich kein Beleg für einen größeren bzw. geringeren Schaden von Infliximab gegenüber Sulfasalazin + Hydroxychloroquin.

5.8.2.8 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Der Endpunkt unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurde anhand von SUE, Studienabbrüchen wegen UE sowie der Gesamtrate der UE operationalisiert.

Beide Studien lieferten jeweils Ergebnisse zu SUE und der Gesamtrate der UE. Zu Studienabbrüchen wegen UE lagen aus keiner der Studien Daten vor.

Darüber hinaus wurden als spezielles UE schwerwiegende Infektionen sowie die Gesamtrate der Infektionen für die vorliegende Bewertung herangezogen. Aus einer Studie (C0168T22) lagen Ergebnisse sowohl zu schwerwiegenden Infektionen als auch zur Gesamtrate von Infektionen vor, aus einer Studie (SWEFOT) ausschließlich zu Letzterem.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Tabelle 267 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen auf Endpunktebene. Für die Ergebnisse aus beiden Studien wurde auf Endpunktebene für die Ergebnisse ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet, da bereits auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial vorlag. Darüber hinaus war die

Endpunkterhebung nicht verblindet und es hatten bedeutsam mehr Patienten der Placebo + MTX-Gruppe die Studie vorzeitig abgebrochen. Für die Studie C0168T22 waren die Abbruchgründe nicht nachvollziehbar, für die Studie SWEFOT bezog sich dieser Unterschied auf Abbrüche wegen fehlender Wirksamkeit. Da diese Patienten für die Erfassung von Ereignissen nicht mehr zur Verfügung standen, kann dies zu relevanten Verzerrungen führen. Darüber hinaus blieb für SWEFOT für einen Teil der möglichen Therapieanpassungen unklar, ob und wie viele Patienten diese erhalten hatten.

Tabelle 267: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Infliximab)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
Kontrollgruppe: Placebo + MTX						
C0168T22 (ATTRACT)	hoch	nein[a]	nein[b]	ja	ja	hoch[a, b, c]
Kontrollgruppe: Sulfasalazin + Hydroxychloroquin + MTX						
SWEFOT	hoch	nein[d]	nein[e]	ja	nein[f]	hoch[c-f]

a: Die Studie war bis Studienwoche 54 verblindet, danach wurde entblindet, ob eine Patient Placebo + MTX oder Infliximab + MTX bekam.
b: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten ohne Angabe eines Grundes (Prüfintervention: 26,7 %, Kontrolle: 42 %; Gruppenunterschied: 15,3 Prozentpunkte).
c: hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene wegen fehlender Verblindung
d: unverblindete Studie
e: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 2,3 %, Kontrolle: 13,5 %; Gruppenunterschied: 11,2 Prozentpunkte).
f: keine Angabe dazu, wie viele Patienten eine Therapieanpassung erhalten haben, abgesehen vom Wechsel auf Cyclosporin bzw. Etanercept
ITT: Intention-to-Treat, MTX: Methotrexat

Ergebnisse zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen

SUE, Abbruch wegen UE, Gesamtrate UE

In Tabelle 268 finden sich die Ergebnisse zu den SUE, zu den Studienabbrüchen wegen UE sowie zur Gesamtrate der UE.

Tabelle 268: Ergebnisse zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Infliximab)

Studie **Intervention**	**N**[a]	**Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis** **n (%)**	**Abbruch wegen unerwünsch-ter Ereignisse** **n (%)**	**Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis** **n (%)**
Kontrollgruppe: Placebo + MTX				
C0168T22 (ATTRACT) (102 Wochen)				
Infliximab + MTX	88	29 (33,0)	k. A.	85 (96,6)
Placebo + MTX	86	28 (32,6)	k. A.	81 (94,2)
Gruppenunterschied: p-Wert		1,000[b]		0,532[b]
Kontrollgruppe: Sulfasalazin + Hydroxychloroquin + MTX				
SWEFOT (9 Monate)				
Infliximab + MTX	128	1 (0,8)	k. A.	26 (21)
Sulfasalazin + Hydroxychloroquin + MTX	130	1 (0,8)	k. A.	33 (25)
Gruppenunterschied: p-Wert		1[b]		0,502[b]

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl ausgewerteter Patienten, relevante Abweichungen von der randomisierten Population werden in separaten Fußnoten vermerkt.
b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [217])
k. A.: keine Angabe, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Ereignis

Beide Studien zeigten jeweils weder für die SUE noch für die Gesamtrate der UE ein statistisch signifikantes Ergebnis.

Hieraus ergibt sich kein Beleg für einen Schaden von Infliximab hinsichtlich SUE, Abbrüchen wegen UE oder der Gesamtrate von UE.

Es ergibt sich diesbezüglich auch kein Beleg für einen größeren oder geringeren Schaden von Infliximab gegenüber Sulfasalazin + Hydroxychloroquin.

Infektionen

In Tabelle 269 sind die Ergebnisse zu den schwerwiegenden Infektionen und zur Gesamtrate von Infektionen dargestellt.

Tabelle 269: Ergebnisse zur speziellen unerwünschten Arzneimittelwirkungen – Infektionen (Infliximab)

Studie **Intervention**	**N**[a]	**Patienten mit mindestens einer schwerwiegenden Infektion** **n (%)**	**Patienten mit mindestens einer Infektion** **n (%)**
Kontrollgruppe: Placebo + MTX			
C0168T22 (ATTRACT) (102 Wochen)			
Infliximab + MTX	88	10 (11,4)	*74 (84,1)*
Placebo + MTX	86	11 (12,8)	*60 (69,8)*
Gruppenunterschied: p-Wert		0,830[b]	0,028[b]
Kontrollgruppe: Sulfasalazin + Hydroxychloroquin + MTX			
SWEFOT (9 Monate)			
Infliximab + MTX	128	k. A.	5 (3,9)[c]
Sulfasalazin + Hydroxychloroquin + MTX	130	k. A.	0 (0)
Gruppenunterschied: p-Wert			0,023[b]

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

a: Anzahl ausgewerteter Patienten, relevante Abweichungen von der randomisierten Population werden in separaten Fußnoten vermerkt.
b: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [217])
c: Prozentwert errechnet

k. A.: keine Angabe, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Ereignis

Die Studie C0168T22 zeigte ein nicht statistisch signifikantes Ergebnis für die schwerwiegenden Infektionen. Für die Gesamtrate der Infektionen zeigten beide Studien ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Infliximab + MTX. Das Ergebnis beruhte jeweils auf einer Studie mit einem endpunktbezogen hohen Verzerrungspotenzial.

Hieraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Schaden durch Infliximab hinsichtlich der Gesamtrate von Infektionen. Es ergibt sich kein Hinweis auf einen Schaden hinsichtlich schwerwiegender Infektionen.

Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Infliximab hinsichtlich der Gesamtrate von Infektionen gegenüber Sulfasalazin + Hydroxychloroquin. Es ergibt sich kein Hinweis auf einen größeren Schaden hinsichtlich schwerwiegender Infektionen gegenüber Sulfasalazin + Hydroxychloroquin.

Zusammenfassung der Ergebnisse zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Schaden von Infliximab hinsichtlich der Gesamtrate von Infektionen. Es ergibt sich kein Beleg für einen Schaden von Infliximab hinsichtlich SUE, Abbrüchen wegen UE, der Gesamtrate von UE oder schwerwiegenden Infektionen.

Des Weiteren ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden gegenüber Sulfasalazin + Hydroxychloroquin hinsichtlich der Gesamtrate von Infektionen. Es ergibt sich kein Beleg für einen größeren Schaden von Infliximab gegenüber Sulfasalazin + Hydroxychloroquin hinsichtlich SUE, Abbrüchen wegen UE, der Gesamtrate von UE oder schwerwiegenden Infektionen.

5.8.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Es lagen keine für den vorliegenden Bericht relevanten Subgruppenanalysen, wie in Abschnitt 4.4.4 definiert, vor.

5.8.4 Zusammenfassung der Beleglage: Infliximab

Eine ausführliche Zusammenfassung der Ergebnisse zu Infliximab findet sich in Abschnitt 5.12.

Tabelle 270 fasst zusammen, welche Vergleiche für die Untersuchung von Infliximab vorlagen, die Anzahl der in den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studien sowie der Patienten.

Tabelle 270: Zusammenfassende Übersicht zu identifizierten Vergleichen, zur Anzahl eingeschlossener Studien und Patienten für Infliximab

Intervention + MTX	Kontrolle + MTX	Anzahl der Studien	Anzahl der Patienten
Infliximab	Placebo	1 (1 publiziert)	174
	Sulfasalazin + Hydroxychloroquin	1 (1 publiziert)	258
MTX: Methotrexat			

Tabelle 271 enthält die Information, für welche der insgesamt in allen Studien identifizierten patientenrelevanten Endpunkte bzw. Operationalisierungen Daten für die vorliegende Nutzenbewertung vorlagen, und auch die Zusammenfassung der Beleglage.

Tabelle 271: Zusammenfassung der Beleglage für Infliximab

Prüfintervention	Remission	Symptomatik der rheumatoiden Arthritis								Strukturelle Gelenkveränderungen	Körperlicher Funktionsstatus	Soziales Funktionsniveau	LQ	Gesamtmortalität	Unerwünschte Arzneimittel-wirkungen				
		Schmerzhafte Gelenke	Geschwollene Gelenke	Schmerz	Globale Einschätzung der KA durch den Patienten	Allgemeine Gesundheit	Morgensteifigkeit	Fatigue	Schlafqualität				SF-36: körperliche Gesundheit / psychische Gesundheit[a]		Schwerwiegende UE	Abbruch UE	UE	Schwerwiegende Infektionen	Infektionen
INF 1	⇔	⇗	⇗	⇔	⇔	-	⇗	⇔	-	-	⇔	-	⇔ / ⇔	⇔	⇔	-	⇔	⇔	⇘
INF2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	⇔	⇔	-	⇔	-	⇘

⇗: Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden der Prüfintervention

⇘: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Anhaltspunkt für einen höheren Schaden der Prüfintervention

⇔: kein Beleg für einen (Zusatz-)Nutzen oder geringeren Schaden der Prüfintervention

-: keine Daten berichtet

INF: Infliximab, INF 1: Placebovergleich, INF 2: gegenüber Hydroxychloroquin + Sulfasalzin, KA: Krankheitsaktivität, LQ: Lebensqualität, SF: Health Survey Short Form, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se)

5.9 Rituximab

5.9.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

5.9.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In Tabelle 272 bis Tabelle 277 sind die Angaben zum Studiendesign und zum jeweils untersuchten Patientenkollektiv der 2 zu Rituximab eingeschlossenen Studien dargestellt.

Beide Studien waren randomisiert, doppelblind und multizentrisch. Die Zentren lagen in westlichen Industrienationen und Israel (WA17042) bzw. ausschließlich in den USA (U3384g). In beiden Studien war der untersuchte Vergleich placebokontrolliert und alle Patienten erhielten MTX als Kombinationspräparat. Die relevante Anzahl der eingeschlossenen Patienten betrug 520 (WA170042) und 475 (U3384g) (insgesamt: 995).

Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Studiendauern betrugen 24 Wochen (WA17042) bzw. 24 bis 48 Wochen (U3384g). In der Studie U3384g sollte die Wirksamkeit einer wiederholten Gabe von Rituximab untersucht werden. Die Studie war auf 72 Wochen angelegt und bestand zunächst aus einer mindestens 24-wöchigen einarmigen offenen Phase, in der alle Patienten Rituximab + MTX erhalten hatten. Danach wurden Nonresponder (gemessen mittels DAS 28 ≥ 2,6) zu einer wiederholten Gabe von Rituximab + MTX oder zu Placebo + MTX randomisiert. Da die Randomisierung zwischen Studienwoche 24 und 40 stattfand, kam es für die vorliegende Bewertung zu einer relevanten Studiendauer von 32 bis 48 Wochen.

Keine der Studien hatte einen patientenrelevanten primären Endpunkt.

In beiden Studien waren 16 Wochen nach Studienbeginn Therapieanpassungen nach unzureichendem Ansprechen auf die Intervention möglich (für U3384g bezogen auf die randomisierte Phase) (siehe Tabelle 273). Die Art der Therapieanpassung war in beiden Studien nicht genau festgelegt, nur für die Kontrollgruppe der Studie WA17042 war die Therapieanpassung festgelegt (Wechsel auf Rituximab 1000 mg).

In der Tabelle 274 und Tabelle 275 sind jeweils die relevanten Ein- und Ausschlusskriterien sowie die relevanten Vorbehandlungen zum Studieneinschluss genannt. Beide Studien schlossen Patienten im Alter von 18 bis 80 Jahren mit zugewiesenen ACR-Funktionsklassen I bis III sowie einer Krankheitsdauer von mindestens einem halben Jahr ein. Beide Studien hatten ausschließlich Patienten mit inadäquater Response auf TNF-α-Inhibitoren eingeschlossen. Beide Studien schlossen Patienten aus, die innerhalb von 4 Wochen vor Studienbeginn Kortikosteroide intraartikulär, -venös oder muskulär erhalten hatten, und in der Studie U3384g darüber hinaus, wenn sie in der Vergangenheit Substanzen eingenommen hatten, die die Co-Stimulation der T-Zellen blockieren. In beiden Studien waren sDMARDs (außer MTX) und bestimmte bDMARDs vor Studienbeginn auszuwaschen. Für bDMARDs,

die nicht ausgewaschen werden, mussten sowie für MTX, Kortikosteroide und NSAIDs war zuvor eine stabile Dosierung zu erreichen.

Tabelle 276 und Tabelle 277 enthalten die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Vor- bzw. Begleitbehandlungen bei Studienbeginn. Das Alter der Patienten war im Mittel in beiden Studien vergleichbar (52 bis 54 Jahre). Der Frauenanteil lag mit 79 % bis 81 % in beiden Studien deutlich über dem der Männer. Die Patientenpopulationen wiesen jeweils eine vergleichbar lange Krankheitsdauer zwischen 10 und 12 Jahren auf. Der körperliche Funktionsstatus war mit im Mittel 1,9 (HAQ) in der Studie WA17042 etwas schlechter als in Studie U3384g (1,5).

In beiden Studien hatten in der Placebo + MTX-Gruppe deutlich mehr Patienten die Studie vorzeitig abgebrochen als in der Rituximab + MTX-Gruppe. In der Studie WA17042 hatten zudem deutlich mehr Placebo + MTX-Patienten eine Therapieanpassung erhalten. In der Studie U3384g war dies nur bis Studienwoche 48 berichtet worden und war bis dahin nur für einen kleinen Anteil nötig gewesen.

In der Studie WA17042 hatten die Patienten in der Vergangenheit durchschnittlich bereits 2 bis 3 DMARDs erhalten, wärend es in der Studie U3384g mit durchschnittlich 4 DMARDs fast doppelt so viele DMARDs waren. Die Patienten beider Studien hatten im Mittel zwischen 1 und 2 TNF-α-Inhibitoren in der Vergangenheit eingenommen. Die mittlere wöchentliche MTX-Dosis war in beiden Studien vergleichbar. Während in der Studie WA17042 alle Patienten eine begleitende Kortikosteroidtherapie erhalten hatten, waren es in der Studie U3384g insgesamt weniger als ein Drittel. Die mittlere Kortikosteroiddosis war für Studie WA17042 als Wochendosis berichtet und sehr hoch zu Studienbeginn, danach wurde sie reduziert. Für die Studie U3384g lagen keine Angaben für die randomisierten Patienten vor.

Tabelle 272: Eingeschlossene Studien – Übersicht (Rituximab)

Studie	Studiendesign / Interventionen	Zahl der randomisierten Patienten	Studiendauer[a]	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien[b]
keine Vorbehandlung mit Rituximab					
WA17042 (REFLEX)	RCT, doppelblind, parallel 1. Rituximab 1000 mg 2. Placebo Jeweils: ▪ i. v. Tag 1, 15 ▪ + MTX	Gesamtzahl: 520 1. 311 2. 209	24 Wochen	*Belgien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Irland, Israel, Italien, Kanada, Niederlande, Norwegen, USA* 114 Zentren *2003–2005*	**Primäre:** ACR 20 % **Sekundäre:** Remission, Symptomatik, körperlicher Funktionsstatus, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
nach fehlendem Ansprechen auf einen Zyklus Rituximab					
U3384g (SUNRISE)	RCT, doppelblind, parallel 1. Rituximab 1000 mg 2. Placebo Jeweils: ▪ i. v. Tag 1, 15 ▪ + MTX Zu Beginn der Studie bekamen alle Patienten 2 x 1000 mg Rituximab (offene Phase)[c], Randomisierung der Nonresponder (DAS 28 [BSG] ≥ 2,6) zwischen Studienwoche 24 und 40	Gesamtzahl: 475 1. 318 2. 157	Offene Phase[c]: 24 Wochen Doppelblinde Phase: 32–48 Wochen[d]	USA 143 Zentren *2006–2009*	**Primäre:** ACR 20 % nach 48 Wochen **Sekundäre:** Remission, Symptomatik, körperlicher Funktionsstatus, *Lebensqualität*, unerwünschte Ereignisse

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

a: Für die Nutzenbewertung relevante Studiendauer.

b: Extrahierte primäre Zielkriterien beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Extrahierte sekundäre Zielkriterien beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten Parametern für diese Nutzenbewertung.

c: Studienarm / -phase in folgenden Tabellen und in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da außerhalb der Zulassung bzw. nicht den Ein- / Ausschlusskriterien der Nutzenbewertung entsprechend.

d: Je nach Zeitpunkt der Randomisierung, der individuell zwischen Studienwoche 24 und 40 liegen konnte (Studiendauer insgesamt 72 Wochen).

ACR: American College of Rheumatology, BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, i. v.: intravenös, MTX: Methotrexat, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, TNF: Tumornekrosefaktor

Tabelle 273: Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen Studien (Rituximab)

Studie	Gruppe / Intervention[a]	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen[b]
keine Vorbehandlung mit Rituximab			
WA17042 (REFLEX)	▪ Rituximab 1000 mg + MTX ▪ Placebo + MTX MTX: Beibehalten der Dosis zum Studienanfang (+ Folsäure oder Äquivalent ≥ 5 mg/Woche) Prednisolon: 100 mg i. v. vor der Infusion	definiertes Kriterium: < 20 % Reduktion in SJC und TJC nach 16 Wochen Art der Anpassung: ab Woche 16: Rituximab ➔ sogenannte Standardtherapie, die vom Untersucher verschrieben wird Placebo➔ 2 x 1000 mg Rituximab	▪ Alle Patienten: Prednison: 60 mg an Tag 2–7, 30 mg an Tag 8–14, ab Tag 16 die Dosis zum Studienanfang ▪ Orale Kortikoide: stabile Dosis (≤ 10 mg Prednison-Äquivalent/Tag) (auch während Tag 1–15) ; *Dosissteigerung ausschließlich aufgrund anderer Erkrankungen möglich (≤ 40 mg/Tag Prednison für ≤ 2 Wochen)* ▪ *NSAIDS inklusive COX2 Inhibitoren: stabile Dosis* ▪ *weitere Analgetika*[c] ▪ *Bedarfsmedikation: intraartikuläre Kortikosteroide: 1 Injektion innerhalb von 24 Wochen (≤ 40 mg Triamcinolon-Äquivalent)*
nach fehlendem Ansprechen auf einen Zyklus Rituximab			
U3384g (SUNRISE)	▪ Rituximab 1000 mg + MTX ▪ Placebo + MTX MTX: Beibehalten der Dosis zum Studienanfang (+ Folsäure ≥ 5mg/Woche) Prednisolon: 100 mg i. v. vor der Infusion	definiertes Kriterium: < 20 % Reduktion in SJC und TJC in Woche 16 Art der Anpassung: Wechsel auf ein sDMARD, das vom Untersucher verschrieben wird	▪ orale Kortikosteroide: stabile Dosis (≤ 10 mg Prednison-Äquivalent/Tag); *Dosissteigerung ausschließlich aufgrund anderer Erkrankungen möglich (für ≤ 2 Wochen)* ▪ *intraartikuläre Kortikosteroide: 1 Injektion innerhalb 24 Wochen (Einzeldosis ≤ 40 mg, Gesamtdosis ≤ 80 mg Triamcinolon-Äquivalent), ein Gelenk konnte nur einmal innerhalb von 48 Wochen injiziert werden* ▪ *NSAIDs: stabile Dosis* ▪ *Weitere Analgetika*[d]

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

a: MTX-Dosisanpassungen aufgrund Toxizität wurden in dieser Tabelle nicht explizit dargestellt.
b: Hierunter werden ausschließlich relevante Begleittherapien dargestellt, z. B. Schmerztherapie, entzündungshemmende Medikamente oder Physiotherapie (sofern Daten hierzu vorliegen). Niedrig dosiertes ASS zur kardiovaskulären Prophylaxe wird nicht aufgeführt.
c: Nicht erlaubt < 24 Stunden vor einer Gelenkuntersuchung
d: Nicht erlaubt < 12 Stunden vor einer Gelenkuntersuchung

ASS: Acetylsalicylsäure, COX: Cyclooxygenase, i. v.: intravenous, MTX: Methotrexat, NSAID: nichtsteroidale Entzündungshemmer (non steroidal anti-inflammatory drug), sDMARD: synthethisch hergestelltes Disease-Modifying Antirheumatic Drug, SJC: swollen joint count (Anzahl geschwollener Gelenke), TJC: tender joint count (Anzahl schmerzhafter Gelenke), TNF: Tumornekrosefaktor

Tabelle 274: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien (Rituximab)

Studie	Einschlusskriterien[a]	Ausschlusskriterien[b]
keine Vorbehandlung mit Rituximab		
WA17042 (REFLEX)	▪ *Alter: 18–80 Jahre*[c] ▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987), ACR-Funktionsklassen I, II, III ▪ Komponenten der Krankheitsaktivität: ▫ ≥ 8 geschwollene Gelenke (66 JC), ▫ ≥ 8 schmerzhafte Gelenke (68 JC) ▫ CRP ≥ 1,5 mg/dL oder BSG ≥ 28 mm/Std ▪ Krankheitsdauer: ≥ 6 Monate	▪ *intraartikuläre oder parenterale Kortikosteroide innerhalb der letzten 4 Wochen vor dem Screening*
nach fehlendem Ansprechen auf einen Zyklus Rituximab		
U3384g (SUNRISE)	▪ Alter: 18–80 Jahre ▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987), ACR-Funktionsklassen I, II, III ▪ Komponenten der Krankheitsaktivität: ▫ ≥ 8 geschwollene Gelenke (66 JC), ▫ ≥ 8 schmerzhafte Gelenke (68 JC) ▫ CRP ≥ 0,6 mg/dL oder BSG ≥ 28 mm/Std ▪ Krankheitsdauer: ≥ 6 Monate ▪ weiteres relevantes Einschlusskriterium für die Randomisierung nach 24–48 Wochen: DAS 28 ≥ 2,6	▪ *intraartikuläre oder parenterale Kortikosteroide innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studientag 1* ▪ *Co-Stimulation von T-Zellen blockierenden Substanzen, einschließlich Abatacept in der Vergangenheit*

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.

a: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Altersbeschränkung, Diagnose, Diagnosesystem und -kriterien, Funktionsklassen, Komponenten der Krankheitsaktivität, sofern vorhanden (wie geschwollene, schmerzhafte Gelenke, Schmerz, CRP usw.), Krankheitsdauer. Beschreibung der relevanten Vorbehandlungen zum Studieneinschluss siehe Tabelle 275

b: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, ausgeschlossene Vorbehandlungen (biotechnologisch und synthetisch hergestellte DMARDs, ausgeschlossene begleitende Schmerztherapien oder entzündungshemmende Therapien. Angaben zum Washout aus den Ausschlusskriterien sind in der Tabelle 275 dargestellt.

c: In der Vollpublikation [209] lediglich als erwachsene Patienten angegeben.

ACR: American College of Rheumatology, bDMARD: biotechnologisch hergestellte DMARD, BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP: C-reaktives Protein, DAS: Disease Activity Score, DMARD: Disease-Modifying Antirheumatic Drug, i. v.: intravenös, JC: joint count, TNF: Tumornekrosefaktor

Tabelle 275: Beschreibung der relevanten Vorbehandlungen zum Studieneinschluss (Rituximab)

Studie	Vorbehandlung (inklusive Washout)
keine Vorbehandlung mit Rituximab	
WA17042 (REFLEX)	▪ ≥ 3 Monate Etanercept 2 x 25 mg/Woche oder ≥ 4 Infusionen Infliximab ≥ 3mg/kg oder ≥ 3 Monate Adalimumab 40 mg alle 2 Wochen ▪ MTX: 10–25 mg/Woche ≥ 12 Wochen; stabile Dosis ≥ 4 Wochen vor dem Screening ▪ Bei Vorbehandlung mit Kortikosteroiden: stabile Dosis ≥ 4 Wochen (≤ 10 mg Prednison-Äquivalent/Tag) vor dem Screening ▪ Bei Vorbehandlung mit NSAID: stabile Dosis ≥ 2 Wochen vor dem Screening ▪ Washout: ▫ DMARDs (außer MTX und Leflunomid): ≥ 4 Wochen vor Randomisierung ▫ Etanercept: ≥ 4 Wochen vor Randomisierung ▫ Infliximab, Adalimumab *und Leflunomid: ≥ 8 Wochen vor Randomisierung*
nach fehlendem Ansprechen auf einen Zyklus Rituximab	
U3384g (SUNRISE)	▪ ≥ 3 Monate Etanercept 2 x 25 mg/Woche (oder 1 x50 mg/Woche) oder ≥ 4 Infusionen Infliximab ≥ 3mg/kg oder ≥ 3 Monate Adalimumab 40 mg alle 2 Wochen ▪ MTX: 10–25 mg/Woche ≥ 12 Wochen; stabile Dosis ≥ 4 Wochen vor der ersten Studienmedikation in der offenen Phase ▪ Bei Vorbehandlung mit oralen Kortikosteroiden musste die Dosis ≥ 4 Wochen vor der ersten Studienmedikation in der offenen Phase stabil sein (≤ 10 mg Prednison-Äquivalent/Tag) ▪ Bei Vorbehandlung mit einem NSAID muss die Dosis ≥ *2 Wochen vor der ersten Studienmedikation in der offenen Phase* stabil sein ▪ Washout: ▫ DMARDs (außer MTX): ≥ 4 Wochen vor der ersten Studienmedikation in der offenen Phase ▫ Infliximab, Adalimumab und Leflunomid: ≥ 8 Wochen vor der ersten Studienmedikation in der offenen Phase
Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv:* unpublizierte Studie. DMARD: Disease-Modifying Antirheumatic Drug, i. v.: intravenös, MTX: Methotrexat, NSAID: nichtsteroidale Entzündungshemmer (non steroidal anti-inflammatory drug), TNF: Tumornekrosefaktor	

Tabelle 276: Charakterisierung der Studienpopulationen (Rituximab)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Alter [Jahre] MW (SD)**	**Geschlecht w / m [%]**	**Erkrankungsdauer [Jahre]**		**Funktionsstatus [HAQ] MW (SD)**	**Studien-abbrecher n (%)**	**Patienten mit Therapieanpassung n (%)**
				MW (SD)	**Median**			
keine Vorbehandlung mit Rituximab								
WA17042 (REFLEX)								
Rituximab + MTX	*311*	52 (12)	81/19	12,1 (8,3)	*10,1*	1,9 (0,6)	57 (18,3)	1 (< 1)
Placebo + MTX	*209*	53 (13)	81/19	11,7 (7,7)	*10,2*	1,9 (0,5)	97 (46,4)	80 (38)
nach fehlendem Ansprechen auf einen Zyklus Rituximab								
U3384g (SUNRISE)[b]								
Rituximab + MTX	318	54 (11)	81/19	*11,9* (9,2)	*9,1*	1,5 (0,6)	*91 (28,6)*	*8 (2,5)*[c]
Placebo + MTX	157	54 (11)	79/21	*10,6* (8,5)	*8,5*	1,5 (0,6)	*65 (41,4)*	*10 (6,5)*[c]

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

a: Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.

b: In dieser Studie erfolgte die Randomisierung zwischen der Studienwoche 24–40. Die Angaben für Alter, Geschlecht, Erkrankungsdauer sind zu Studienbeginn (Anfang der offenen Phase, Tag 0) erhoben worden, Angaben zu HAQ und den Studienabbrechern beziehen sich auf den Randomisierungszeitpunkt (Studienwoche 24).

c: Anzahl der Patienten, die eine DMARD-Behandlung (rescue therapy) zwischen Randomisierung und Studienwoche 48 erhielten. Ob und wie viele Patienten nach Studienwoche 48 die Therapie gewechselt haben, ist unklar.

DMARD: Disease-Modifying Antirheumatic Drug, HAQ: Health Assessment Questionnaire, i. v.: intravenös, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, n: Anzahl Patienten, SD: Standardabweichung, TNF: Tumornekrosefaktor, w / m: weiblich / männlich

Tabelle 277: Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Rituximab)

Studie Gruppe	**N**[a]	**Vorbehandlung**		**Begleitbehandlung zu Studienbeginn**		
		Anzahl DMARD[b] **MW (SD)**	**Anzahl Patienten mit TNF-α-Inhibitoren in der Vergangenheit n (%)**	**MTX Dosis [mg/Woche] MW (SD)**	**Kortikosteroide**	
					n (%)	**Dosis [mg/Woche] MW (SD)**
keine Vorbehandlung mit Rituximab						
WA17042 (REFLEX) (24 Wochen)						
Rituximab + MTX	308	2,6 (1,8)[c] / *1,5 (0,67)*[d]	308 (100)[e]	16,4 (8,8)[f]	307 (100)	*518,4 (53,1)*[f, g]
Placebo + MTX	209	2,4 (1,8)[b]/ *1,5 (0,67)*[c]	209 (100)[e]	16,7 (9,9)[f]	208 (100)	*520,7 (34,0)*[f, g]
nach fehlendem Ansprechen auf einen Zyklus Rituximab						
U3384g (SUNRISE) (32–48 Wochen)[h]						
Rituximab + MTX	318	4,1 (2,0) / 1,60 (0,69)[i]	318 (100)[e]	16,4 (4,6)[j]	*55 (17,2)*[k]	k. A.[l]
Placebo + MTX	157	4,1 (1,9) / 1,53 (0,69)[i]	157 (100)[e]	16,4 (4,6)[j]	*41 (26,5)*[k]	k. A.[l]

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

a: Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant
b: synthetisch hergestellte DMARDs, sofern nicht anders vermerkt
c: MTX wurde hierunter nicht subsumiert.
d: Anzahl TNF-α-Inhibitoren in der Vergangenheit
e: Zahlen stehen nicht explizit im Studienbericht, ergeben sich aber aus den Einschlusskriterien der Studien
f: Mittlere Dosis in Woche 1
g: Die Kortikosteroid-Dosis wurde in den Wochen 1 bis 4 stark reduziert, die Dosierung ab Woche 4 war 50–65 mg/Woche.
h: Je nach Zeitpunkt der Randomisierung, der individuell zwischen Studienwoche 24 und 40 liegen konnte (Studiendauer insgesamt 72 Wochen)
i: Anzahl TNF-α-Inhibitoren in der Vergangenheit, eigene Berechnung
j: Angabe bezieht sich auf zwar auf die randomisierten Patienten, stellt aber ihren jeweiligen Wert zu Anfang der Studie (offene Phase) dar. Eine Angabe zum Zeitpunkt der Randomisierung existiert nicht; laut Studienprotokoll musste die Dosis während der Studie konstant zwischen 10–25 mg/Woche bleiben.
k: Vor jeder Infusion wurde außerdem Methylprednisolon gegeben. Die angegeben Zahlen berücksichtigen nur darüber hinausgehende Gaben. Angaben beziehen sich zudem nur auf den Zeitraum von Randomisierung bis 48 Wochen.
l: Es gibt keine Angabe zu den Patienten mit Kortikosteroidtherapie während der randomisierten Studienphase. Der Studienbericht enthält lediglich eine Angabe aller später randomisierten Patienten zu Studienbeginn (offene Phase): Rituxumab: n = 163 (51,3 %): MW (SD) 7,1 (3,0) mg/Tag; Placebo: n = 79 (50,3 %): MW (SD): 7,4 (2,6) mg/Tag.

DMARD: Disease-Modifying Antirheumatic Drug, i. v.: intravenös, k. A.: keine Angabe, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, n: Anzahl Patienten mit Kortikosteroidbehandlung, SD: Standardabweichung, TNF: Tumornekrosefaktor

5.9.1.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Um darzustellen, mit welcher Sicherheit sich ein Effekt oder das Fehlen eines Effektes aus einer Studie ableiten lässt, erfolgte eine Bewertung des Verzerrungspotenzials der in den Studien berichteten Ergebnisse. Die Angaben zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene werden in den Abschnitten zu den einzelnen Endpunkten präsentiert.

Ergebnisse zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 278 beinhaltet die Bewertung des Verzerrungspotenzials der 2 eingeschlossenen Studien zu Rituxumab. Für beide Studien wurde auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial abgeleitet.

Tabelle 278: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene (Rituximab)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelndes Personal			
keine Vorbehandlung mit Rituximab							
WA17042 (REFLEX)	unklar[a]	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
nach fehlendem Ansprechen auf einen Zyklus Rituximab							
U3384g (SUNRISE)	unklar[a]	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

a: Unzureichende Angaben im Studienbericht
i. v.: intravenös, TNF: Tumornekrosefaktor

5.9.2 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Die Ergebnisse der Studien WA17042 und U3384g wurden für keinen Endpunkt metaanalytisch zusammengefasst, da aufgrund der Studiendesigns bzw. der zugrunde liegenden Fragestellungen die Studien unterschiedliche Studienpopulationen untersucht hatten. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden daher für beide Populationen getrennte Aussagen abgeleitet.

5.9.2.1 Remission

Aus beiden eingeschlossenen Studien lagen Ergebnisse zur Remission vor. Es wurde jeweils zur Erhebung der Remission der DAS 28 < 2,6 eingesetzt (siehe Anhang E). Als Remissionskriterium wurde DAS 28 < 2,6 angewendet.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Remission

Tabelle 279 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Anteil Patienten mit DAS 28 < 2,6 auf Endpunktebene. Für die Studie U3384g wurde auf Endpunktebene für die Ergebnisse ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. So hatten in Kontrollgruppe bedeutsam mehr Patienten aufgrund der eigenen Entscheidung die Studie vorzeitig abgebrochen als in der Verumgruppe.

Tabelle 279: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Remission (Rituximab)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
keine Vorbehandlung mit Rituximab						
WA17042 (REFLEX)	niedrig	ja	ja	unklar[a]	ja	niedrig
nach fehlendem Ansprechen auf einen Zyklus Rituximab						
U3384g (SUNRISE)	niedrig	ja	unklar[b]	ja	ja	hoch[b]

a: Dieser Endpunkt war nicht geplant, wurde aber zum validierten Kriterium durchgeführt.
b: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund Patientenentscheidung (wegen Gründen, die nicht auf UEs zurückzuführen seien) (Prüfintervention: n = 16,4 %, Kontrolle: n = 27,4 %; Gruppenunterschied: 11 %).
ITT: Intention-to-Treat, i. v.: intravenös, TNF: Tumornekrosefaktor

Ergebnisse zur Remission

In Tabelle 278 sind die Ergebnisse zum Anteil Patienten mit, die einen DAS 28 < 2,6 erreicht hatten, dargestellt.

Tabelle 280: Ergebnisse zur Remission – DAS 28 (BSG) < 2,6 (Rituximab)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Remissionsrate** **n (%)**[b]	**Gruppenunterschied**[b] **Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert**
keine Vorbehandlung mit Rituximab			
WA17042 (REFLEX) (24 Wochen)			
Rituximab + MTX	298	*26* (9)	OR[c]: 19,12 [2,57; 142,06]; k. A.
Placebo + MTX	201	*1* (0)	
nach fehlendem Ansprechen auf einen Zyklus Rituximab			
U3384g (SUNRISE) (32–48 Wochen)[d]			
Rituximab + MTX	*316*	*23 (7,3)*	*RD: 0,04 [−0,01; 0,08]; 0,102*
Placebo + MTX	*157*	*6 (3,8)*	OR[c]: 1,98 [0,79; 4,96]

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Zahl der Patienten in Auswertung
b: wenn nicht anders angegeben: LOCF-Auswertung
c: Eigene Berechnung, asymptotisch
d: Je nach Zeitpunkt der Randomisierung, der individuell zwischen Studienwoche 24 und 40 liegen konnte (Studiendauer insgesamt 72 Wochen).
BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, DAS: Disease Activity Score, i. v.: intravenös, k. A.: keine Angabe, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, OR: Odds Ratio, RD: Risikodifferenz, TNF: Tumornekrosefaktor

Ohne Vorbehandlung mit Rituximab

In der Studie WA17042 zum Vergleich von Rituximab + MTX vs. Placebo + MTX (ohne Vorbehandlung mit Rituximab) zeigte sich für den Anteil der Patienten, die einen DAS 28 < 2,6 erreicht hatten, ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Rituximab + MTX. Das Ergebnis beruhte auf einer Studie mit einem niedrigen endpunktbezogenen Verzerrungspotenzial.

Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Rituximab hinsichtlich der Remission.

Nach fehlendem Ansprechen auf einen Zyklus Rituximab

In der Studie U3384g zeigte sich zum Vergleich von Rituximab + MTX vs. Placebo + MTX nach fehlendem Ansprechen auf eine vorherige Behandlung mit Rituximab für den Anteil der Patienten, die einen DAS 28 < 2,6 erreicht hatten, kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Daraus ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen für Rituximab hinsichtlich der Remission, wenn es nach fehlendem Ansprechen auf einen vorherigen Zyklus mit Rituximab erneut gegeben wird.

5.9.2.2 Symptomatik der rheumatoiden Arthritis

5.9.2.2.1 Schmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke

Aus beiden Studien lagen Ergebnisse zu schmerzhaften bzw. geschwollenen Gelenken vor. Es wurden jeweils die absoluten Änderungen der Anzahl der schmerzhaften bzw. geschwollenen Gelenke im Vergleich zu Studienbeginn ausgewertet

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schmerzhaften Gelenken, geschwollenen Gelenken

Tabelle 281 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den absoluten Änderungen der Anzahl der schmerzhaften Gelenke und der geschwollenen Gelenke auf Endpunktebene. Für beide Studien wurde auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse abgeleitet. In beiden Studien hatten in der Placebo + MTX-Gruppe deutlich mehr Patienten die Studie vorzeitig abgebrochen als unter Rituximab + MTX. Wegen des hohen Unterschiedes und der Verwendung von LOCF als Ersetzungsverfahren war ein verzerrender Einfluss auf den geschätzten Behandlungseffekt möglich.

Tabelle 281: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte / geschwollene Gelenke (Rituximab)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunktherheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
keine Vorbehandlung mit Rituximab						
WA17042 (REFLEX)	niedrig	ja	nein[a]	ja	ja	hoch[a]
nach fehlendem Ansprechen auf einen Zyklus Rituximab						
U3384g (SUNRISE)	niedrig	ja	nein[b]	ja	ja	hoch[b]

a: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 18,3 %, Kontrolle: 46,4 %; Gruppenunterschied 28,1 Prozentpunkte), darunter befinden sich auch Patienten mitTherapieanpassung (Prüfintervention: < 1 %, Kontrolle: 38 %).
b: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund Patientenentscheidung (wegen Gründen, die nicht auf UEs zurückzuführen seien) (Prüfintervention: n = 16,4 %, Kontrolle: 27,4 %; Gruppenunterschied: 11 %).
ITT: Intention-to-Treat, i. v.: intravenös, TNF: Tumornekrosefaktor

Ergebnisse zu schmerzhaften Gelenken

In Tabelle 282 sind die Ergebnisse zu den absoluten Änderungen der Anzahl der schmerzhaften Gelenke dargestellt.

Tabelle 282: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte Gelenke (Rituximab)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studienende MW (SD)**	**Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b, c] **MW (SD)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[b, d]**; p-Wert**
keine Vorbehandlung mit Rituximab					
WA17042 (REFLEX)[e] (24 Wochen)					
Rituximab + MTX	*298*	*17,2 (7,14)*	*9,4 (8,49)*	*−7,8 (8,51)*	*−5,94 [−7,29; −4,59]*[f]*;* *< 0,001*
Placebo + MTX	*201*	*16,5 (7,00)*	*14,9 (8,39)*	*−1,6 (7,77)*	
nach fehlendem Ansprechen auf einen Zyklus Rituximab					
U3384g (SUNRISE) (32-48 Wochen)[e, g]					
Rituximab + MTX	*318*	*20,4 (16,58)*	*18,4 (16,96)*	k. A.[h]	−1,6 [−4,90; 1,70][i]; k. A.
Placebo + MTX	*157*	*19,4 (17,50)*	*20,0 (17,44)*	k. A.[h]	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: LOCF-Auswertung der ITT-Population.
c: Negative Änderung bedeutet Verbesserung. Die Ergebnisse aus Studien, in denen positive Änderung als Verbesserung beschrieben wird, sind angepasst (Vorzeichen geändert).
d: Negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Rituximab.
e: basierend auf 28 Joint-count
f: Absolute Differenz, Ergebnis aus ANCOVA, adjustiert nach rheumatoidem Faktor, Region und ACR-Baseline-Werten
g: Je nach Zeitpunkt der Randomisierung, der individuell zwischen Studienwoche 24 und 40 liegen konnte (Studiendauer insgesamt 72 Wochen)
h: Änderungen wurden ausschließlich für die Phase ab Studienwoche 1 bis Studienende an berichtet, aber nicht für die randomisierte Studienphase (ab Studienwoche 24), die für die vorliegende Nutzenbewertung relevant ist.
i: eigene Berechnung aus Angaben zum Studienende
ACR: American College of Rheumatology, ANCOVA: Kovarianzanalyse, ITT: Intention-to-Treat, i. v.: intravenös, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, TNF: Tumornekrosefaktor

Ohne Vorbehandlung mit Rituximab

In der Studie WA17042 zum Vergleich von Rituximab + MTX vs. Placebo + MTX (ohne Vorbehandlung mit Rituximab) zeigte sich für die absoluten Änderungen der Anzahl der schmerzhaften Gelenke ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Rituximab + MTX. Das Ergebnis beruhte auf einer Studie mit einem hohen endpunktbezogenen Verzerrungspotenzial. Hieraus würde sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen von Rituximab ergeben.

Das hohe Verzerrungspotenzial der Studie war ausschließlich auf differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit zurückzuführen. Somit war für diese Studie eine

Sensitivitätsanalyse angezeigt, wie in Abschnitt 4.4.3 beschrieben. Diese Analyse ergab eine mittlere absolute Änderung für die Placebo + MTX-Gruppe von −2,2. Hieraus berechnete sich eine Mittelwertdifferenz [95 %-KI] von −5,58 [−6,92; −4,22] (p < 0,001) und damit ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten Rituximab + MTX. Der Effekt wurde daher insgesamt als robust eingeschätzt.

Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Rituximab hinsichtlich schmerzhafter Gelenke.

Nach fehlendem Ansprechen auf einen Zyklus Rituximab

In der Studie U3384g zum Vergleich von Rituximab + MTX vs. Placebo + MTX nach fehlendem Ansprechen auf eine vorherige Behandlung mit Rituximab zeigte sich für die absoluten Änderungen der Anzahl der schmerzhaften Gelenke kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Daraus ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen von Rituximab hinsichtlich schmerzhafter Gelenke, wenn es nach fehlendem Ansprechen auf einen vorherigen Zyklus mit Rituximab erneut gegeben wird.

Ergebnisse zu geschwollenen Gelenken

In Tabelle 283 sind die Ergebnisse zu den absoluten Änderungen der Anzahl der geschwollenen Gelenke dargestellt.

Tabelle 283: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – geschwollene Gelenke (Rituximab)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studien-ende MW (SD)**	**Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b, c] **MW (SD)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[b, d]**; p-Wert**
keine Vorbehandlung mit Rituximab					
WA17042 (REFLEX)[e] (24 Wochen)					
Rituximab + MTX	*298*	*14,9 (5,94)*	*8,3 (6,73)*	*−6,6 (6,83)*	*−4,65 [−5,71; −3,60]*[f]*; < 0,001*
Placebo + MTX	*201*	*14,4 (5,90)*	*12,6 (6,93)*	*−1,8 (5,82)*	
nach fehlendem Ansprechen auf einen Zyklus Rituximab					
U3384g (SUNRISE) (32–48 Wochen)[g, h]					
Rituximab + MTX	*318*	*12,8 (11,22)*	*10,7 (11,09)*	k. A.[i]	−1,5 [−3,63; 0,63][j]; k. A.
Placebo + MTX	*157*	*11,6 (10,88)*	*12,2 (11,15)*	k. A.[i]	

(Fortsetzung)

Tabelle 283: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – geschwollene Gelenke (Rituximab) (Fortsetzung)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: LOCF-Auswertung der ITT-Population.
c: Negative Änderung bedeutet Verbesserung. Die Ergebnisse aus Studien, in denen positive Änderung als Verbesserung beschrieben wird, sind angepasst (Vorzeichen geändert).
d: Negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Rituximab + MTX.
e: basierend auf 28 Joint-count:
f: Absolute Differenz, Ergebnis aus ANCOVA, adjustiert nach rheumatoidem Faktor, Region und ACR-Baseline-Werten
g: Je nach Zeitpunkt der Randomisierung, der individuell zwischen Studienwoche 24 und 40 liegen konnte (Studiendauer insgesamt 72 Wochen)
h: basierend auf 66 Joint-count
i: Änderungen wurden ausschließlich für die Phase ab Studienwoche 1 bis Studienende an berichtet, aber nicht für die randomisierte Studienphase (ab Studienwoche 24), die für die vorliegende Nutzenbewertung relevant ist.
j: eigene Berechnung aus Angaben zum Studienende
ANCOVA: Kovarianzanalyse, ITT: Intention-to-Treat, i. v.: intravenös, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, TNF: Tumornekrosefaktor

Ohne Vorbehandlung mit Rituximab

In der Studie WA17042 zum Vergleich von Rituximab + MTX vs. Placebo + MTX (ohne Vorbehandlung mit Rituximab) zeigte sich für die absoluten Änderungen der Anzahl der geschwollenen Gelenke ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Rituximab + MTX. Das Ergebnis beruhte auf einer Studie mit einem hohen endpunktbezogenen Verzerrungspotenzial. Hieraus würde sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen von Rituximab ergeben.

Das hohe Verzerrungspotenzial der Studie war ausschließlich auf differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit zurückzuführen. Somit war für diese Studie eine Sensitivitätsanalyse angezeigt, wie in Abschnitt 4.4.3 beschrieben. Diese Analyse ergab eine mittlere absolute Änderung für die Placebo + MTX-Gruppe von −2,5. Hieraus berechnete sich eine Mittelwertdifferenz [95 %-KI] von −4,10 [−5,15; −3,04] ($p < 0,001$) und damit ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten Rituximab + MTX. Der Effekt wurde daher insgesamt als robust eingeschätzt.

Daraus ergibt sich ein Hinweis auf Nutzen von Rituximab hinsichtlich geschwollener Gelenke.

Nach fehlendem Ansprechen auf einen Zyklus Rituximab

In der Studie U3384g zeigte sich zum Vergleich von Rituximab + MTX vs. Placebo + MTX nach fehlendem Ansprechen auf eine vorherige Behandlung mit Rituximab für die absoluten

Änderungen der Anzahl der geschwollenen Gelenke kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Daraus ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen von Rituximab hinsichtlich geschwollener Gelenke, wenn es nach fehlendem Ansprechen auf einen vorherigen Zyklus mit Rituximab erneut gegeben wird.

5.9.2.2.2 Schmerz

Aus beiden Studien lagen Ergebnisse zum Schmerz vor. Es wurden jeweils absolute Änderungen des Schmerzes im Vergleich zu Studienbeginn ausgewertet. Die Patienten hatten den Schmerz jeweils mittels einer visuellen Analogskala beurteilt (siehe Anhang E).

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Schmerz

Tabelle 284 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den absoluten Änderungen auf der VAS zum Schmerz auf Endpunktebene. Für die Ergebnisse aus beiden Studien wurde auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse abgeleitet. In beiden Studien hatten in der Placebo + MTX-Gruppe deutlich mehr Patienten die Studie vorzeitig abgebrochen als unter Rituximab + MTX. Wegen des hohen Unterschiedes und der Verwendung von LOCF als Ersetzungsverfahren war ein verzerrender Einfluss auf den geschätzten Behandlungseffekt möglich.

Tabelle 284: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz (Rituximab)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
keine Vorbehandlung mit Rituximab						
WA17042 (REFLEX)	niedrig	ja	nein[a]	ja	ja	hoch[a]
nach fehlendem Ansprechen auf einen Zyklus Rituximab						
U3384g (SUNRISE)	niedrig	ja	nein[b]	ja	ja	hoch[b]

a: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 18,3 %, Kontrolle: 46,4 %; Gruppenunterschied 28,1 Prozentpunkte), darunter befinden sich auch Patienten mit Therapieanpassung (Prüfintervention: < 1 %, Kontrolle: 38 %).
b: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten Patientenentscheidung (wegen Gründen, die nicht auf UEs zurückzuführen seien) (Prüfintervention: 16,4 %, Kontrolle: 27,4 %; Gruppenunterschied: 11 Prozentpunkte).
ITT: Intention-to-Treat, i. v.: intravenös, TNF: Tumornekrosefaktor, UE: unerwünschtes Ereignis

Ergebnisse zum Schmerz

In Tabelle 285 finden sich die Ergebnisse zu den absoluten Änderungen auf der VAS zum Schmerz.

Tabelle 285: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz – VAS 100 mm (Rituximab)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studienende MW (SD)**[b]	**Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b, c] **MW (SD)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[b, d]**; p-Wert**
keine Vorbehandlung mit Rituximab					
WA17042 (REFLEX) (24 Wochen)					
Rituximab + MTX	298	64,1 (22,28)	*40,7 (27,11)*	−23,4 *(29,35)*	*−21,12* *[−25,50; −16,75];* *< 0,001*[e]
Placebo + MTX	201	64,5 (21,32)	*62,0 (25,61)*	−2,5 *(23,30)*	
nach fehlendem Ansprechen auf einen Zyklus Rituximab					
U3384g (SUNRISE) (32–48 Wochen)[f]					
Rituximab + MTX	*318*	*44,2 (27,04)*	*46,8 (27,33)*	k. A.[g]	−3,4 [−8,84; 2,04][h]; k. A.
Placebo + MTX	*157*	*43,8 (28,03)*	*50,2 (28,99)*	k. A.[g]	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: Wenn nicht anders angegeben, LOCF-Auswertung der ITT-Population.
c: Negative Änderung bedeutet Verbesserung. Die Ergebnisse aus Studien, in denen positive Änderung als Verbesserung beschrieben wird, sind angepasst (Vorzeichen geändert).
d: Negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Rituximab + MTX.
e: Ergebnis aus ANCOVA, adjustiert nach Baseline, rheumatoidem Faktor und Ort des Studienzentrums (geografische Region).
f: Je nach Zeitpunkt der Randomisierung, der individuell zwischen Studienwoche 24 und 40 liegen konnte (Studiendauer insgesamt 72 Wochen)
g: Änderungen wurden ausschließlich für die Phase ab Studienwoche 1 bis Studienende berichtet, aber nicht für die randomisierte Studienphase (ab Studienwoche 24), die für die vorliegende Nutzenbewertung relevant ist.
h: Konfidenzintervall und Differenz: eigene Berechnung aus Angaben zu Studienende.

ANCOVA: Kovarianzanalyse, ITT: Intention-to-Treat, i. v.: intravenös, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, TNF: Tumornekrosefaktor, VAS: visuelle Analogskala

Ohne Vorbehandlung mit Rituximab

In der Studie WA17042 zeigte sich zum Vergleich von Rituximab + MTX vs. Placebo + MTX (ohne Vorbehandlung mit Rituximab) für die absoluten Änderungen auf der VAS zum Schmerz ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Rituximab + MTX. Da keine skalenspezifisch validierten bzw. etablierten Relevanzkriterien für den Gruppenunterschied oder keine Responderanalysen zu einer validierten bzw. etablierten MID

vorlagen, wurde auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) für die Relevanzbewertung zurückgegriffen. Es zeigte sich eine SMD [95 %-KI] von −0,86 [−1,05; −0,68]. Das 95 %-KI der SMD der Studie lag vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von −0,2. Es wurde daher davon ausgegangen, dass der Effekt nicht in einem sicher irrelevanten Bereich lag. Das Ergebnis beruhte auf einer Studie mit einem hohen endpunktbezogenen Verzerrungspotenzial. Hieraus würde sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen von Rituximab ergeben.

Das hohe Verzerrungspotenzial der Studie war ausschließlich auf differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit zurückzuführen. Somit war für diese Studie eine Sensitivitätsanalyse angezeigt, wie in Abschnitt 4.4.3 beschrieben. Diese zeigte eine SMD [95 %-KI] von −0,81 [−1,00; −0,63]. Das 95 %-KI der SMD der Studie lag vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von −0,2. Der Effekt wurde daher insgesamt als robust eingeschätzt.

Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Rituximab hinsichtlich Schmerz.

Nach fehlendem Ansprechen auf einen Zyklus Rituximab

In der Studie U3384g zeigte sich zum Vergleich von Rituximab + MTX vs. Placebo + MTX nach fehlendem Ansprechen auf eine vorherige Behandlung mit Rituximab für die absoluten Änderungen auf der VAS zum Schmerz ein nicht statistisch signifikantes Ergebnis.

Daraus ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen von Rituximab hinsichtlich Schmerz, wenn es nach fehlendem Ansprechen auf einen vorherigen Zyklus mit Rituximab erneut gegeben wird.

5.9.2.2.3 Globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten

Aus beiden Studien lagen Ergebnisse vor zur globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten. Es wurden jeweils absolute Änderungen der globalen Einschätzung im Vergleich zu Studienbeginn ausgewertet. Die Patienten hatten die Krankheitsaktivität global mittels einer visuellen Analogskala eingeschätzt (siehe Anhang E).

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten

Tabelle 286 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den absoluten Änderungen auf der VAS zur globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten auf Endpunktebene. Für beide Studien wurde auf Endpunktebene für die Ergebnisse ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. In beiden Studien hatten in der Placebo + MTX-Gruppe deutlich mehr Patienten die Studie vorzeitig abgebrochen als unter Rituximab + MTX. Wegen des hohen Unterschiedes und der Verwendung von LOCF als Ersetzungsverfahren war ein verzerrender Einfluss auf den geschätzten Behandlungseffekt möglich.

Tabelle 286: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (Rituximab)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
keine Vorbehandlung mit Rituximab						
WA17042 (REFLEX)	niedrig	ja	nein[a]	ja	ja	hoch[a]
nach fehlendem Ansprechen auf einen Zyklus Rituximab						
U3384g (SUNRISE)	niedrig	ja	nein[b]	ja	ja	hoch[b]

a: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 18,3 %, Kontrolle: 46,4 %; Gruppenunterschied 28,1 Prozentpunkte), darunter befinden sich auch Patienten mit Therapieanpassung (Prüfintervention: < 1 %, Kontrolle: 38 Prozentpunkte).
b: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten Patientenentscheidung (wegen Gründen, die nicht auf UEs zurückzuführen seien) (Prüfintervention: 16,4 %, Kontrolle: 27,4 %; Gruppenunterschied: 11 Prozentpunkte).
ITT: Intention-to-Treat, i. v.: intravenös, TNF: Tumornekrosefaktor, UE: unerwünschtes Ereignis

Ergebnisse zur Globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten

In Tabelle 287 sind die Ergebnisse zu den absoluten Änderungen auf der VAS zur globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten dargestellt.

Tabelle 287: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten – VAS 100 mm (Rituximab)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studienende MW (SD)**[b]	**Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b, c] **MW (SD)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[b, d]**; p-Wert**
keine Vorbehandlung mit Rituximab					
WAI7042 (REFLEX) (24 Wochen)					
Rituximab + MTX	298	*68,9 (21,06)*	*42,9 (27,52)*	−26,0 *(29,56)*	*−21,16 [−25,60; −16,72]*[e]*; < 0,001*[f]
Placebo + MTX	201	*69,7 (20,06)*	*64,4 (25,21)*	−5,3 *(22,88)*	

(Fortsetzung)

Tabelle 287: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten – VAS 100 mm (Rituximab) (Fortsetzung)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studienende MW (SD)**[b]	**Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b, c] **MW (SD)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[b, d]**; p-Wert**
nach fehlendem Ansprechen auf einen Zyklus Rituximab					
U3384g (SUNRISE) (32–48 Wochen)[g]					
Rituximab + MTX	*318*	*45,3 (25,69)*	*47,4 (26,60)*	k. A.[h]	−3,4 [−8,59; 1,79][i]; k. A
Placebo + MTX	*157*	*45,5 (26,95)*	*50,8 (27,38)*	k. A.[h]	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: Wenn nicht anders angegeben, ITT-LOCF-Auswertung.
c: Negative Änderung bedeutet Verbesserung. Die Ergebnisse aus Studien, in denen positive Änderung als Verbesserung beschrieben wird, sind angepasst (Vorzeichen geändert).
d: Negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Rituximab + MTX.
e: Ergebnis aus ANOVA, adjustiert nach Baseline ACR, rheumatoidem Faktor und Ort des Studienzentrums (geografische Region)
f: Angabe in Vollpublikation: p = 0,0048 (ohne Angabe eines Effektschätzers) [209]
g: Je nach Zeitpunkt der Randomisierung, der individuell zwischen Studienwoche 24 und 40 liegen konnte (Studiendauer insgesamt 72 Wochen)
h: Änderungen wurden ausschließlich für die Phase ab Studienwoche 1 bis Studienende berichtet, aber nicht für die randomisierte Studienphase (ab Studienwoche 24), die für die vorliegende Nutzenbewertung relevant ist.
i: Eigene Berechnung aus Angaben zum Studienende
ACR: American College of Rheumatology, ANOVA: Varianzanalyse, ITT: Intention-to-Treat, i. v.: intravenös, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, TNF: Tumornekrosefaktor

Ohne Vorbehandlung mit Rituximab

In der Studie WA17042 zum Vergleich von Rituximab + MTX vs. Placebo + MTX (ohne Vorbehandlung mit Rituximab) zeigte sich für die absoluten Änderungen auf der VAS zur globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Rituximab + MTX. Da keine skalenspezifisch validierten bzw. etablierten Relevanzkriterien für den Gruppenunterschied oder keine Responderanalysen zu einer validierten bzw. etablierten MID vorlagen, wurde auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) für die Relevanzbewertung zurückgegriffen. Es zeigte sich eine SMD [95 %-KI] von −0,85 [−1,04; −0,66]. Das 95 %-KI der SMD der Studie lag vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von −0,2. Es wurde daher davon ausgegangen, dass der Effekt nicht in einem sicher irrelevanten Bereich lag. Das Ergebnis beruhte auf einer Studie mit einem hohen endpunktbezogenen Verzerrungspotenzial. Hieraus würde sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen von Rituximab ergeben.

Das hohe Verzerrungspotenzial der Studie war ausschließlich auf differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit zurückzuführen. Somit war für diese Studie eine Sensitivitätsanalyse angezeigt, wie in Abschnitt 4.4.3 beschrieben. Diese zeigte eine SMD [95 %-KI] von −0,75 [−0,93; −0,56]. Das 95 %-KI der SMD der Studie lag vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von −0,2. Der Effekt wurde daher insgesamt als robust eingeschätzt.

Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Rituximab hinsichtlich der globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten.

Nach fehlendem Ansprechen auf einen Zyklus Rituximab

In der Studie U3384g zeigte sich zum Vergleich von Rituximab + MTX vs. Placebo + MTX nach fehlendem Ansprechen auf eine vorherige Behandlung mit Rituximab für die absoluten Änderungen auf der VAS zur globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten ein nicht statistisch signifikantes Ergebnis.

Daraus ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen von Rituximab hinsichtlich der globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten, wenn es nach fehlendem Ansprechen auf einen vorherigen Zyklus mit Rituximab erneut gegeben wird.

5.9.2.2.4 Einschätzung der allgemeinen Gesundheit durch den Patienten

Die Einschätzung der allgemeinen Gesundheit durch den Patienten wurde in den für den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studien zu Rituximab + MTX nicht untersucht.

5.9.2.2.5 Morgensteifigkeit

Die Morgensteifigkeit wurde in den für den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studien zu Rituximab + MTX nicht untersucht.

5.9.2.2.6 Fatigue

Aus beiden Studien lagen Ergebnisse zur Fatigue für die relevante Studienpopulation vor. In der Studie WA17042 wurden absolute Änderungen im Vergleich zu Studienbeginn ausgewertet. Für die Studie U3384g lagen Werte zu Studienende vor. In beiden Studien wurde die Fatigue mit dem Instrument FACIT-F erhoben (siehe Anhang E).

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Fatigue

Tabelle 288 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur absoluten Änderung bzw. zu Werten zum Studienende auf dem FACIT-F auf Endpunktebene. Für beide Studien wurde auf Endpunktebene für die Ergebnisse ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. In beiden Studien hatten in der Placebo + MTX-Gruppe deutlich mehr Patienten die Studie vorzeitig abgebrochen als unter Rituximab + MTX. Wegen des hohen Unterschiedes und der Verwendung von LOCF als Ersetzungsverfahren war ein verzerrender Einfluss auf den geschätzten Behandlungseffekt möglich.

Tabelle 288: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Fatigue (Rituximab)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
keine Vorbehandlung mit Rituximab						
WA17042 (REFLEX)	niedrig	ja	nein[a]	ja	ja	hoch[a]
nach fehlendem Ansprechen auf einen Zyklus Rituximab						
U3384g (SUNRISE)	niedrig	ja	nein[b]	ja	ja	hoch[b]

a: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 18,3 %, Kontrolle: 46,4 %; Gruppenunterschied 28,1 Prozentpunkte), darunter befinden sich auch Patienten mit Therapieanpassung (Prüfintervention: < 1 %, Kontrolle: 38 %).
b: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten Patientenentscheidung (wegen Gründen, die nicht auf UEs zurückzuführen seien) (Prüfintervention: 16,4 %, Kontrolle: 27,4 %; Gruppenunterschied: 11 Prozentpunkte).
ITT: Intention-to-Treat, i. v.: intravenös, TNF: Tumornekrosefaktor

Ergebnisse zur Fatigue

In Tabelle 289 sind die Ergebnisse zur absoluten Änderung bzw. zu Werten zum Studienende auf dem FACIT-F dargestellt.

Tabelle 289: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Fatigue – FACIT-F (Rituximab)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studien-ende MW (SD)**	**Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b, c] **MW (SD)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[b, d]**; p-Wert**
keine Vorbehandlung mit Rituximab					
WA17042 (REFLEX)[e] (24 Wochen)					
Rituximab + MTX	298	30,4 (10,75)	*21,3 (13,49)*	*−9,1 (11,31)*	*−8,58 [−10,40; −6,76]*[f]*; < 0,001*
Placebo + MTX	201	30,2 (11,75)	*29,7 (12,21)*	*−0,5 (9,84)*	

(Fortsetzung)

Tabelle 289: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Fatigue – FACIT-F (Rituximab) (Fortsetzung)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studien-ende MW (SD)**	**Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b, c] **MW (SD)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[b, d]**; p-Wert**
nach fehlendem Ansprechen auf einen Zyklus Rituximab					
U3384g (SUNRISE) (32–48 Wochen)[g]					
Rituximab + MTX	*318*	*22,3 (10,23)*	*22,5 (10,26)*	k. A.[h]	0 [−2,02; 2,02][i]; k. A.
Placebo + MTX	*157*	*21,4 (10,11)*	*22,5 (10,74)*	k. A.[h]	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: Wenn nicht anders angegeben, LOCF-Auswertung der ITT-Population.
c: Positive Änderung bedeutet Verbesserung
d: Positive Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Rituximab + MTX.
e: Im Studienbericht wurden negative Angaben als Verbesserung berichtet, was für das verwendete Instrument eigentlich umgekehrt ist.
f: Ergebnis aus ANOVA, adjustiert nach Baseline ACR, rheumatoidem Faktor und Ort des Studienzentrums (geografische Region)
g: Je nach Zeitpunkt der Randomisierung, der individuell zwischen Studienwoche 24 und 40 liegen konnte (Studiendauer insgesamt 72 Wochen)
h: Änderungen wurden ausschließlich für die Phase ab Studienwoche 1 bis Studienende berichtet, aber nicht für die randomisierte Studienphase (ab Studienwoche 24), die für die vorliegende Nutzenbewertung relevant ist.
i: Eigene Berechnung aus Angaben zum Studienende
ANOVA: Varianzanalyse, ACR: American College of Rheumatology, FACIT-F: Functional assessment of chronic illness therapy – Fatigue, ITT: Intention-to-Treat, i. v.: intravenös, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, TNF: Tumornekrosefaktor

Ohne Vorbehandlung mit Rituximab

In der Studie WA17042 zeigte sich zum Vergleich von Rituximab + MTX vs. Placebo + MTX (ohne Vorbehandlung mit Rituximab) für die absolute Änderung auf dem FACIT-F ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Rituximab + MTX. Die Studie berichtete negative Angaben als Verbesserung, was für das verwendete Instrument eigentlich umgekehrt ist. Da keine skalenspezifisch validierten bzw. etablierten Relevanzkriterien für den Gruppenunterschied oder keine Responderanalysen zu einer validierten bzw. etablierten MID vorlagen, wurde auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) für die Relevanzbewertung zurückgegriffen. Es zeigte sich eine SMD [95 %-KI] von −0,84 [−1,03; −0,66]. Das 95 %-KI der SMD lag vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von −0,2. Es wurde daher davon ausgegangen, dass der Effekt nicht in einem sicher irrelevanten Bereich lag. Das Ergebnis beruhte auf einer Studie mit einem hohen

endpunktbezogenen Verzerrungspotenzial. Hieraus würde sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen von Rituximab ergeben.

Das hohe Verzerrungspotenzial der Studie war ausschließlich auf differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit zurückzuführen. Somit war für diese Studie eine Sensitivitätsanalyse angezeigt, wie in Abschnitt 4.4.3 beschrieben. Diese zeigte eine SMD [95 %-KI] von −0,82 [−1,01; −0,64]. Das 95 %-KI der SMD der Studie lag vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von −0,2. Der Effekt wurde daher insgesamt als robust eingeschätzt.

Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Rituximab hinsichtlich Fatigue.

Nach fehlendem Ansprechen auf einen Zyklus Rituximab

In der Studie U3384g zeigte sich zum Vergleich von Rituximab + MTX vs. Placebo + MTX nach fehlendem Ansprechen auf eine vorherige Behandlung mit Rituximab für die mittleren Werte zum Studienende auf dem FACIT-F kein statistisch signifikantes Ergebnis.

Daraus ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen von Rituximab hinsichtlich Fatigue, wenn es nach fehlendem Ansprechen auf einen vorherigen Zyklus mit Rituximab erneut gegeben wird.

5.9.2.2.7 Schlafqualität

Die Schlafqualität wurde in den für den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studien zu Rituximab + MTX nicht untersucht.

5.9.2.2.8 Zusammenfassung der Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis

Ohne Vorbehandlung mit Rituximab

Es ergibt sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Rituximab hinsichtlich der Symptomatik der rheumatoiden Arthritis bezogen auf schmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke, Schmerz, die globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten sowie Fatigue.

Nach fehlendem Ansprechen auf einen Zyklus Rituximab

Es ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen von Rituximab hinsichtlich der Symptomatik der rheumatoiden Arthritis, wenn es nach fehlendem Ansprechen auf einen vorherigen Zyklus mit Rituximab erneut gegeben wird.

5.9.2.3 Strukturelle Gelenkveränderungen

Strukturelle Gelenkveränderungen wurden in den für den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studien zu Rituximab + MTX nicht untersucht.

5.9.2.4 Körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens

Es lagen sowohl für die Population ohne Rituximab-Vorbehandlung (Studie WA17042) als auch die Population mit Rituximab-Vorbehandlung (Studie U3384g) Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus vor. In beiden Studien wurde der HAQ-DI zur Erhebung des körperlichen Funktionsstatus eingesetzt (siehe Anhang E). In der Studie WA17042 wurden absolute Änderungen im Vergleich zu Studienbeginn ausgewertet. Für die Studie U3384g lagen Werte zu Studienende vor. Da die Responderanalyse die primär relevante Analyse darstellt, finden sich die Ergebnisse zu den Änderungen des körperlichen Funktionsstatus ergänzend in Anhang H (siehe Tabelle 385). Neben der validierten MID von 0,22 wurden auch die Schwellenwerte 0,25 und 0,3 untersucht. Diese beiden Schwellenwerte stellen strengere Kriterien als 0,22 dar. Sie wurden auch für die vorliegende Nutzenbewertung akzeptiert (siehe Abschnitt 4.4.1).

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus

Die Angaben zum Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die Ergebnisse zum HAQ-DI sind in Tabelle 290 enthalten. Für beide Studien wurde auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse abgeleitet. In beiden Studien hatten in der Placebo + MTX-Gruppe deutlich mehr Patienten die Studie vorzeitig abgebrochen als unter Rituximab + MTX. Wegen des hohen Unterschiedes und der Verwendung von LOCF als Ersetzungsverfahren war ein verzerrender Einfluss auf den geschätzten Behandlungseffekt möglich.

Tabelle 290: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: körperlicher Funktionsstatus (Rituximab)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
keine Vorbehandlung mit Rituximab						
WA17042 (REFLEX)	niedrig	ja	nein[a]	ja[b] / unklar[c]	ja	hoch[a]
nach fehlendem Ansprechen auf einen Zyklus Rituximab						
U3384g (SUNRISE)	niedrig	ja	nein[d]	ja	ja	hoch[d]

(Fortsetzung)

Tabelle 290: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: körperlicher Funktionsstatus (Rituximab) (Fortsetzung)

a: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 46,4 %, Kontrolle: 18,3 %; Gruppenunterschied 28,1 Prozentpunkte), darunter befinden sich auch Patienten mit Therapieanpassung (Prüfintervention: < 1 %, Kontrolle: 38 %). b: gilt für den Schwellenwert ≤ -−0,25. c: gilt für den Schwellenwert ≤ −0,22. Dieser entspricht dem validierten Schwellenwert, aber die Analyse wurde ausschließlich in der Vollpublikation berichtet. d: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten Patientenentscheidung (wegen Gründen, die nicht auf UEs zurückzuführen seien) (Prüfintervention: 16,4 %, Kontrolle: 27,4 %; Gruppenunterschied: 11 Prozentpunkte). Es liegen keine genaueren Angaben zu den Gründen vor. ITT: Intention-to-Treat, i. v.: intravenös, TNF: Tumornekrosefaktor, UE: unerwünschtes Ereignis

Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus

Die Ergebnisse aus den Responderanalysen zum HAQ-DI finden sich in Tabelle 291.

Ohne Vorbehandlung mit Rituximab

In der Studie WA17042 zeigte sich zum Vergleich von Rituximab + MTX vs. Placebo + MTX (ohne Vorbehandlung mit Rituximab) in den Responderanalysen zu den beiden Schwellenwerten ≤ −0,22 und ≤ −0,25 jeweils ein statistisch signifikantes Ergebnis. Dieses Ergebnis beruhte auf einer Studie mit einem endpunktbezogen hohen Verzerrungspotenzial. Hieraus würde sich für diese Population ein Anhaltspunkt für einen Nutzen von Rituximab ergeben. Da aber das hohe Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Responderanalysen zum Schwellenwert ≤ −0,22 auf bedeutsamen Gruppenunterschieden bei Studienabbrüchen aufgrund fehlender Wirksamkeit beruhte, wurde eine Sensitivitätsanalyse für diesen Schwellenwert durchgeführt (siehe Abschnitt 4.4.1) wie in Abschnitt 4.4.3 definiert. In diesem Fall würden n = 223 Responder in der Rituximab + MTX-Gruppe versus n = 121 Responder in der Placebo + MTX-Gruppe resultieren. Hieraus berechnete sich ein OR [95 %-KI] (asymptotisch) von 1,97 [1,34; 2,89] (p < 0,001; unbedingter exakter Test: CSZ-Methode nach [217]). Der verzerrende Einfluss wurde hinsichtlich des Vorhandenseins eines Effekts daher als vernachlässigbar angesehen. Die Sensitivitätsanalyse stützte also die Schlussfolgerung, dass es einen Effekt auf den körperlichen Funktionsstatus gibt.

Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Rituximab hinsichtlich des körperlichen Funktionsstatus.

Nach fehlendem Ansprechen auf einen Zyklus Rituximab

In der Studie U3384g zeigten sich zum Vergleich von Rituximab + MTX vs. Placebo + MTX nach fehlendem Ansprechen auf eine vorherige Behandlung mit Rituximab für den körperlichen Funktionsstatus aus den Responderanalysen (Schwellenwerte ≤ −0,22 und ≤ −0,3) nicht statistisch signifikante Ergebnisse.

Daraus ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen von Rituximab hinsichtlich des körperlichen Funktionsstatus, wenn es nach fehlendem Ansprechen auf einen vorherigen Zyklus mit Rituximab erneut gegeben wird.

Tabelle 291: Ergebnisse zur körperlichen Funktionsstatus – Responderanalysen (Rituximab)

Studie **Gruppe**	**Skala**	**N**[a]	**Patienten mit Response (Änderung ≤ −0,22**[b]**)**		**Patienten mit Response (Änderung < −0,25**[b]**)**		**Patienten mit Response (Änderung ≤ −0,3**[b]**)**	
			n (%)	**Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert**	**n (%)**	**Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert**	**n (%)**	**Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert**
keine Vorbehandlung mit Rituximab								
WA17042 (REFLEX) (24 Wochen)								
Rituximab + MTX	HAQ-DI	298	190 (63,8)[c]	OR[d]: 3,68 [2,52; 5,37]; p < 0,001;	*151 (50,7)*	OR[d]: 4,13 [2,73; 6,26]; k. A.	Schwellenwert nicht untersucht	
Placebo + MTX		201	65 (32,5)[c]		*40 (19,9)*			
nach fehlendem Ansprechen auf einen Zyklus Rituximab								
U3384g (SUNRISE) (32–48 Wochen)[e]								
Rituximab + MTX	HAQ-DI	*318*	*163 (51,6)*	OR[d]: 0,99 [0,67; 1,45]; k. A.	Schwellenwert nicht untersucht		*134 (42,4)*	OR[d]: 1,18 [0,80, 1,74]; k. A.
Placebo + MTX		*157*	*81 (51,6)*				*60 (38,2)*	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung berücksichtigt wurden.
b: LOCF-Auswertung der ITT-Population.
c: Angaben lagen ausschließlich in Vollpublikation vor [208]
d: Eigene Berechnung, asymptotisch
e: Je nach Zeitpunkt der Randomisierung, der individuell zwischen Studienwoche 24 und 40 liegen konnte (Studiendauer insgesamt 72 Wochen)
HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index, ITT: Intention-to-Treat, i. v.: intravenös, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Response, OR: Odds Ratio, TNF: Tumornekrosefaktor

5.9.2.5 Soziales Funktionsniveau (Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben)

Das soziale Funktionsniveau wurde in den für den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studien zu Rituximab + MTX nicht untersucht.

5.9.2.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Aus beiden Studien lagen Daten für diesen Endpunkt vor. In der Studie WA17042 wurden absolute Änderungen im Vergleich zu Studienbeginn ausgewertet. Für die Studie U3384g lagen Werte zu Studienende vor. Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in beiden Studien der SF-36 eingesetzt (siehe Anhang E). Ergebnisse zu Subskalen lagen für keine der beiden Studien vor.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 292 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur absoluten Änderung bzw. zu Werten zum Studienende für den SF-36 auf Endpunktebene. Für die Ergebnisse beider Studien wurde für die Ergebnisse auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. In beiden Studien hatten in der Placebo + MTX-Gruppe deutlich mehr Patienten die Studie vorzeitig abgebrochen als unter Rituximab + MTX. Für die Studie WA17042 wurde darüber hinaus die ergebnisunabhängige Berichterstattung infrage gestellt. Wegen des hohen Unterschiedes und der Verwendung von LOCF als Ersetzungsverfahren war ein verzerrender Einfluss auf den geschätzten Behandlungseffekt möglich.

Tabelle 292: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: gesundheitsbezogene Lebensqualität (Rituximab)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
keine Vorbehandlung mit Rituximab						
WA17042 (REFLEX)	niedrig	ja	nein[a]	unklar[b]	ja	hoch[a, b]
nach fehlendem Ansprechen auf einen Zyklus Rituximab						
U3384g (SUNRISE)	niedrig	ja	nein[c]	ja	ja	hoch[c]

(Fortsetzung)

Tabelle 292: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: gesundheitsbezogene Lebensqualität (Rituximab) (Fortsetzung)

a: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 18,3 %, Kontrolle: 46,4 %; Gruppenunterschied 28,1 Prozentpunkte), darunter befinden sich auch Patienten mit Therapieanpassung (Prüfintervention: < 1 %, Kontrolle: 38 %). b: Ergebnisse zum SF-36 sollten ausschließlich dann ausgewertet werden, wenn die Ergebnisse zum HAQ statistisch signifikant waren. Es blieb unklar, ob diese Ergebnisse grundsätzlich dargestellt werden sollten. c: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund Patientenentscheidung (wegen Gründen, die nicht auf UEs zurückzuführen seien) (Prüfintervention: 16,4 %, Kontrolle: 27,4 %; Gruppenunterschied: 11 Prozentpunkte). HAQ: Health Assessment Questionnaire, ITT: Intention-to-Treat, i. v.: intravenös, SF: Health Survey Short Form, TNF: Tumornekrosefaktor UE: unerwünschtes Ereignis

Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

In Tabelle 293 sind die Ergebnisse zur absoluten Änderung bzw. zu Werten zum Studienende auf dem SF-36 dargestellt.

Tabelle 293: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SF-36 (Rituximab)

Studie **Subskala** **Intervention**	**N**[a]	**Wert bei Studien-anfang MW (SD)**	**Wert bei Studienende MW (SD)**[b]	**Absolute Änderung im Vergleich zum Studienanfang (SE)**[b, c]	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[b, d, e]**; p-Wert**
keine Vorbehandlung mit Rituximab					
WA17042 (REFLEX)[f] (24 Wochen)					
Summenscore „körperliche Gesundheit“					
Rituximab + MTX	*298*	*28,7 (6,82)*	*34,5 (9,74)*	*5,8 (8,47)*	*4,92 [3,61; 6,24]; < 0,001*
Placebo + MTX	*201*	*28,9 (6,62)*	*29,7 (7,41)*	*0,9 (5,65)*	
Summenscore „psychische Gesundheit“					
Rituximab + MTX	*298*	*40,0 (11,34)*	*44,7 (12,57)*	*4,7 (11,75)*	*3,43 [1,63; 5,23]; < 0,001*
Placebo + MTX	*201*	*39,7 (11,56)*	*41,1 (11,48)*	*1,3 (9,43)*	
nach fehlendem Ansprechen auf einen Zyklus Rituximab					
U3384g (SUNRISE)[g] (32–48 Wochen)[h]					
Summenscore „körperliche Gesundheit“					
Rituximab + MTX	*317*	*34,0 (8,97)*	*33,5 (9,31)*	k. A.[i]	0,1 [−1,71; 1,91][j]; k. A.
Placebo + MTX	*157*	*35,1 (9,35)*	*33,4 (9,23)*	k. A.[i]	
Summenscore „psychische Gesundheit“					
Rituximab + MTX	*317*	*44,3 (12,66)*	*43,8 (12,78)*	k. A.[i]	0,1 [−2,47; 2,67][j]; k. A.
Placebo + MTX	*157*	*45,9 (13,40)*	*43,7 (13,33)*	k. A.[i]	

(Fortsetzung)

Tabelle 293: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SF-36 (Rituximab) (Fortsetzung)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: ITT-LOCF-Auswertung.
c: Positive Änderung bedeutet Verbesserung
d: Positive Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Rituximab + MTX.
e: Ergebnis aus ANOVA, Änderungen adjustiert für Baseline-Werte, Rheumafaktor und Region.
f: Für die Subskalen war im Studienbericht nur eine Analyse ohne Ersetzung der fehlenden Werte vorhanden. Da der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patienten zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist, werden diese nicht dargestellt. (Ausgewertet wurden 265–272 Rituximab + MTX-Patienten und 117–120 Placebo + MTX-Patienten.)
g: Subskalen wegen fehlender Angaben nicht dargestellt.
h: Je nach Zeitpunkt der Randomisierung, der individuell zwischen Studienwoche 24 und 40 liegen konnte (Studiendauer insgesamt 72 Wochen)
i: Änderungen wurden ausschließlich für die Phase ab Studienwoche 1 bis Studienende berichtet, aber nicht für die randomisierte Studienphase (ab Studienwoche 24), die für die vorliegende Nutzenbewertung relevant ist.
j: eigene Berechnung aus Angaben zum Studienende
ANOVA: Varianzanalyse, ITT: Intention-to-Treat, i. v.: intravenös, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, SF: Health Survey Short Form, TNF: Tumornekrosefaktor

Aus keiner der Studien lagen die Ergebnisse zu den Subskalen des SF-36 vor.

Ohne Vorbehandlung mit Rituximab

In der Studie WA17042 zum Vergleich von Rituximab + MTX vs. Placebo + MTX (ohne Vorbehandlung mit Rituximab) zeigte sich für die absolute Änderung beider Summenscores des SF-36 (körperliche Gesundheit, psychische Gesundheit) ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Rituximab + MTX. Da keine skalenspezifisch validierten bzw. etablierten Relevanzkriterien für den Gruppenunterschied oder keine Responderanalysen zu einer validierten bzw. etablierten MID vorlagen, wurde auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) für die Relevanzbewertung zurückgegriffen. Es zeigte sich für den Summenscore der körperlichen Gesundheit eine SMD [95 %-KI] von 0,67 [0,48; 0,85] und für den Summenscore der psychischen Gesundheit von 0,34 [0,16; 0,52]. Das 95 %-KI der SMD des Gesamtschätzers lag nur für den Summenscore der körperlichen Gesundheit vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Für diesen Summenscore wurde daher davon ausgegangen, dass der Effekt nicht in einem sicher irrelevanten Bereich lag. Für den Summenscore der psychischen Gesundheit konnte ein irrelevanter Effekt nicht sicher ausgeschlossen werden. Das Ergebnis beruhte auf einer Studie mit einem hohen endpunktbezogenen Verzerrungspotenzial.

Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen von Rituximab hinsichtlich gesundheitsbezogener Lebensqualität im Hinblick auf die körperliche Gesundheit. Kein Beleg auf einen Nutzen ergibt sich im Hinblick auf die psychische Gesundheit.

Nach fehlendem Ansprechen auf einen Zyklus Rituximab

In der Studie U3384g zum Vergleich von Rituximab + MTX vs. Placebo + MTX nach fehlendem Ansprechen auf eine vorherige Behandlung mit Rituximab zeigte sich für beide Summenscores des SF-36 (körperliche Gesundheit, psychische Gesundheit) jeweils ein nicht statistisch signifikantes Ergebnis.

Zusammenfassend ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen von Rituximab hinsichtlich gesundheitsbezogener Lebensqualität, wenn es nach fehlendem Ansprechen auf einen vorherigen Zyklus mit Rituximab erneut gegeben wird.

5.9.2.7 Gesamtmortalität

Aus beiden Studien lagen Ergebnisse zur Gesamtmortalität vor. Keine Studie war darauf ausgelegt, die Gesamtmortalität zu untersuchen, daher wurden für die vorliegende Nutzenbewertung die berichteten Todesfälle herangezogen.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Tabelle 294 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Todesfällen auf Endpunktebene. Für beide Studien wurde für die Ergebnisse auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. In beiden Studien hatten in der Placebo + MTX-Gruppe deutlich mehr Patienten die Studie vorzeitig abgebrochen als unter Rituximab + MTX. Da diese Patienten für die Erfassung von Ereignissen nicht mehr zur Verfügung standen, kann dies zu relevanten Verzerrungen führen.

Tabelle 294: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Gesamtmortalität (Rituximab)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
keine Vorbehandlung mit Rituximab						
WA17042 (REFLEX)	niedrig	ja	nein[a]	ja	ja	hoch[a]
nach fehlendem Ansprechen auf einen Zyklus Rituximab						
U3384g (SUNRISE)	niedrig	ja	nein[b]	ja	ja	hoch[b]

a: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 18,3 %, Kontrolle: 46,4 %; Gruppenunterschied 28,1 Prozentpunkte), darunter befinden sich auch Patienten mit Therapieanpassung (Prüfintervention: < 1 %, Kontrolle: 38 %).
b: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund Patientenentscheidung (wegen Gründen, die nicht auf UEs zurückzuführen seien) (Prüfintervention: 16,4 %, Kontrolle: 27,4 %; Gruppenunterschied: 11 %).
ITT: Intention-to-Treat, i. v.: intravenös, TNF: Tumornekrosefaktor

Ergebnisse zur Gesamtmortalität

In Tabelle 295 sind die Ergebnisse zu den Todesfällen dargestellt.

Tabelle 295: Ergebnisse zur Gesamtmortalität (Rituximab)

Studie **Intervention**	**N**[a]	**Todesfälle** **n (%)**
keine Vorbehandlung mit Rituximab		
WA17042 (REFLEX) (24 Wochen)		
Rituximab + MTX	308	0 (0)
Placebo + MTX	209	0 (0)
Gruppenunterschied: p-Wert		1[b]
nach fehlendem Ansprechen auf einen Zyklus Rituximab		
U3384g (SUNRISE) (32–48 Wochen)[e]		
Rituximab + MTX	*320*	*3* (0,9)[c, d]
Placebo + MTX	*155*	*1* (0,6)[c, d]
Gruppenunterschied: p-Wert		0,818[b]

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller.
Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.
a: Anzahl ausgewerteter Patienten, relevante Abweichungen von der randomisierten Population werden in separaten Fußnoten vermerkt.
b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [217])
c: Prozentwerte: eigene Berechnung.
d: einschließlich der Todesfälle der Patienten mit Therapiewechsel
e: Je nach Zeitpunkt der Randomisierung, der individuell zwischen Studienwoche 24 und 40 liegen konnte (Studiendauer insgesamt 72 Wochen).
i. v.: intravenös, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Todesfälle, TNF: Tumornekrosefaktor

Ohne Vorbehandlung mit Rituximab

In der Studie WA17042 zum Vergleich von Rituximab + MTX vs. Placebo + MTX (ohne Vorbehandlung mit Rituximab) traten keine Todesfälle auf.

Daraus ergibt sich kein Beleg für einen Schaden von Rituximab hinsichtlich der Gesamtmortalität.

Nach fehlendem Ansprechen auf einen Zyklus Rituximab

In der Studie U3384g zum Vergleich von Rituximab + MTX vs. Placebo + MTX nach fehlendem Ansprechen auf eine vorherige Behandlung mit Rituximab zeigte sich ein nicht statistisch signifikantes Ergebnis hinsichtlich der Todesfälle.

Daraus ergibt sich kein Beleg für einen Schaden von Rituximab hinsichtlich der Gesamtmortalität, wenn es nach fehlendem Ansprechen auf einen vorherigen Zyklus mit Rituximab erneut gegeben wird.

5.9.2.8 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Der Endpunkt unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurde anhand von SUE, Studienabbrüchen wegen UE sowie der Gesamtrate der UE operationalisiert.

Für beide Studien lagen hierzu jeweils Ergebnisse vor.

Darüber hinaus wurden als spezielles UE schwerwiegende Infektionen sowie die Gesamtrate der Infektionen für die vorliegende Bewertung herangezogen. Auch hierzu lagen aus beiden eingeschlossenen Studien Ergebnisse vor.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Tabelle 296 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial zu unerwünschten Ereignissen auf Endpunktebene. Für die Ergebnisse wurde für beide Studien auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. In beiden Studien hatten in der Placebo + MTX-Gruppe deutlich mehr Patienten die Studie vorzeitig abgebrochen als unter Rituximab + MTX. Da diese Patienten für die Erfassung von Ereignissen nicht mehr zur Verfügung standen, kann dies zu relevanten Verzerrungen führen.

Tabelle 296: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Rituximab)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
keine Vorbehandlung mit Rituximab						
WA17042 (REFLEX)	niedrig	ja	nein[a]	ja	ja	hoch[a]
nach fehlendem Ansprechen auf einen Zyklus Rituximab						
U3384g (SUNRISE)	niedrig	ja	nein[b]	ja	ja	hoch[b]

a: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund fehlender Wirksamkeit (Prüfintervention: 18,3 %, Kontrolle: 46,4 %; Gruppenunterschied 28,1 Prozentpunkte), darunter befinden sich auch Patienten mit Therapieanpassung (Prüfintervention: < 1 %, Kontrolle: 38 %).
b: Bezogen auf die Gesamtpopulation: differenzielle Abbruchraten aufgrund Patientenentscheidung (wegen Gründen, die nicht auf UEs zurückzuführen seien) (Prüfintervention: 16,4 %, Kontrolle: 27,4 %; Gruppenunterschied: 11 %).
ITT: Intention-to-Treat, i. v.: intravenös, TNF: Tumornekrosefaktor

Ergebnisse zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen

SUE, Abbruch wegen UE, Gesamtrate UE

In Tabelle 297 finden sich die Ergebnisse zu den SUE, zu den Studienabbrüchen wegen UE sowie zur Gesamtrate der UE.

Tabelle 297: Ergebnisse zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Rituximab)

Studie **Intervention**	**N**[a]	**Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis** **n (%)**	**Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse** **n (%)**	**Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis** **n (%)**
keine Vorbehandlung mit Rituximab				
WA17042 (REFLEX) (24 Wochen)				
Rituximab + MTX	308	23 (7)	8 (3)	261 (85)
Placebo + MTX	209	21 (10)	*1*[b] (< 1)	183 (88)
Gruppenunterschied: p-Wert		0,313[c]	0,077[c]	0,416[c]
nach fehlendem Ansprechen auf einen Zyklus Rituximab				
U3384g (SUNRISE) (32–48 Wochen)[d]				
Rituximab + MTX	*320*	*30 (9,4)*	*15 (4,7)*	*253 (79,1)*
Placebo + MTX	*155*	*12 (7,7)*	*11 (7,1)*	*135 (85,2)*
Gruppenunterschied:p-Wert		0,600[c]	0,302[c]	0,035[c]

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl ausgewerteter Patienten, relevante Abweichungen von der randomisierten Population werden in separaten Fußnoten vermerkt.
b: laut Vollpublikation [209]: 2
c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [217])
d: Je nach Zeitpunkt der Randomisierung, der individuell zwischen Studienwoche 24 und 40 liegen konnte (Studiendauer insgesamt 72 Wochen).
i. v.: intravenös, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, TNF: Tumornekrosefaktor

Ohne Vorbehandlung mit Rituximab

In der Studie WA17042 zum Vergleich von Rituximab + MTX vs. Placebo + MTX (ohne Vorbehandlung mit Rituximab) zeigten sich weder für die SUE, Studienabbrüche wegen UE noch für die Gesamtrate der UE ein statistisch signifikantes Ergebniss.

Hieraus ergibt sich kein Beleg für einen Schaden von Rituximab hinsichtlich der SUE, Abbrüche wegen UE oder der Gesamtrate von UE.

Nach fehlendem Ansprechen auf einen Zyklus Rituximab

In der Studie U3384g zum Vergleich von Rituximab + MTX vs. Placebo + MTX nach fehlendem Ansprechen auf eine vorherige Behandlung mit Rituximab zeigte sich jeweils für

die SUE und Studienabbrüche wegen UE kein statistisch signifikantes Ergebnis. Für die Gesamtrate der UE zeigte sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Rituximab + MTX. Da ein Vorteil von Rituximab + MTX im Vergleich zu Placebo + MTX hinsichtlich unerwünschter Arzneimittelwirkungen wenig plausibel erscheint, wurde die unerwünschten Ereignisse in der Studie U3384g anhand der Dokumentation im Studienbericht näher betrachtet. Dabei zeigte sich, dass der beobachtete Effekt hinsichtlich der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse vermutlich auf deutliche Unterschiede bei den Preferred Terms Arthralgie (Gelenkschmerz) und Rheumatoide Arthritis zugunsten von Rituximab + MTX zurückzuführen sind . Hier wurden im Studienbericht folgende Raten für Rituximab + MTX vs. Placebo + MTX berichtet: Athralgie: n = 16 (5 %) vs. n = 16 (10,3 %) und Rheumatoide Arthritis: n = 57 (17,8 %) vs. n = 52 (33,5 %). Beide Preferred Terms stellen Ausprägungen der Grunderkankung dar. Daher ließ das Ergebnis keine Aussage zum Schaden von Rituximab + MTX zu.

Hieraus ergibt sich kein Beleg für einen Schaden von Rituximab hinsichtlich der Gesamtrate von UE, hinsichtlich SUE oder Abbrüchen wegen UE, wenn es nach fehlendem Ansprechen auf einen vorherigen Zyklus mit Rituximab erneut gegeben wird.

Infektionen

In Tabelle 298 sind die Ergebnisse zu den schwerwiegenden Infektionen und zur Gesamtrate von Infektionen dargestellt.

Tabelle 298: Ergebnisse zu speziellen unerwünschten Arzneimittelwirkungen – Infektionen (Rituximab)

Studie **Intervention**	**N**[a]	**Patienten mit mindestens einer schwerwiegenden Infektion** **n (%)**	**Patienten mit mindestens einer Infektion** **n (%)**
keine Vorbehandlung mit Rituximab			
WA17042 (REFLEX) (24 Wochen)			
Rituximab + MTX	308	*6*[b] *(2)*	*127* (41)
Placebo + MTX	209	*2*[b] *(<1)*	*79* (38)
Gruppenunterschied: p-Wert		0,474[c]	0,491[c]
nach fehlendem Ansprechen auf einen Zyklus Rituximab			
U3384g (SUNRISE) (32–48 Wochen)[d]			
Rituximab + MTX	*320*	*9 (2,8)*	*148 (46,3)*
Placebo + MTX	*155*	*4 (2,6)*	*67 (43,2)*
Gruppenunterschied: p-Wert		0,894[c]	0,541[c]

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl ausgewerteter Patienten, relevante Abweichungen von der randomisierten Population werden in separaten Fußnoten vermerkt.
b: Angaben laut Vollpublikation [209]: n = 7 (Rituximab) bzw. n = 3 (Placebo)
c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [217])
d: Je nach Zeitpunkt der Randomisierung, der individuell zwischen Studienwoche 24 und 40 liegen konnte (Studiendauer insgesamt 72 Wochen).
i. v.: intravenös, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, TNF: Tumornekrosefaktor

Ohne Vorbehandlung mit Rituximab

In der Studie WA17042 zum Vergleich von Rituximab + MTX vs. Placebo + MTX (ohne Vorbehandlung mit Rituximab) zeigte sich hinsichtlich der Gesamtrate von Infektionen und schwerwiegenden Infektionen kein statistisch signifikantes Ergebnis.

Hieraus ergibt sich kein Beleg für einen Schaden von Rituximab hinsichtlich der Gesamtrate von Infektionen und schwerwiegender Infektionen.

Nach fehlendem Ansprechen auf einen Zyklus Rituximab

In der Studie U3384g zum Vergleich von Rituximab + MTX vs. Placebo + MTX nach fehlendem Ansprechen auf eine vorherige Behandlung mit Rituximab zeigte sich hinsichtlich der Gesamtrate von Infektionen und schwerwiegenden Infektionen kein statistisch signifikantes Ergebnis.

Hieraus ergibt sich kein Beleg für einen Schaden von Rituximab hinsichtlich der Gesamtrate von Infektionen und schwerwiegender Infektionen, wenn es nach fehlendem Ansprechen auf einen vorherigen Zyklus mit Rituximab erneut gegeben wird.

Zusammenfassung der Ergebnisse zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Zusammenfassend ergibt sich kein Beleg für einen Schaden von Rituximab hinsichtlich der SUE, Abbrüche wegen UE oder der Gesamtrate von UE, der Gesamtrate von Infektionen und schwerwiegender Infektionen.

Es ergibt sich für die mit Rituximab vorbehandelte Population kein Beleg für einen Schaden von Rituximab hinsichtlich SUE, Abbrüchen wegen UE, Gesamtrate von UE, der Gesamtrate von Infektionen und schwerwiegender Infektionen.

5.9.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Es lagen keine für den vorliegenden Bericht relevanten Subgruppenanalysen, wie in Abschnitt 4.4.4 definiert, vor.

5.9.4 Zusammenfassung der Beleglage: Rituximab

Eine ausführliche Zusammenfassung der Ergebnisse zu Rituximab findet sich in Abschnitt 5.12.

Tabelle 299 fasst zusammen, welche Vergleiche für die Untersuchung von Rituximab vorlagen, die Anzahl der in den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studien sowie der Patienten.

Tabelle 299: Zusammenfassende Übersicht zu identifizierten Vergleichen, zur Anzahl eingeschlossener Studien und Patienten für Rituximab

Intervention + MTX	**Kontrolle + MTX**	**Anzahl der Studien**	**Anzahl der Patienten**
Rituximab	Placebo (keine Vorbehandlung mit Rituximab)	1 (1 publiziert)	520
	Placebo (nach fehlendem Ansprechen auf einen Zyklus Rituximab)	1 (1 publiziert)	475
MTX: Methotrexat, TNF: Tumornekrosefaktor			

Tabelle 300 enthält die Information, für welche der insgesamt in allen Studien identifizierten patientenrelevanten Endpunkte bzw. Operationalisierungen Daten für die vorliegende Nutzenbewertung vorlagen, und auch die Zusammenfassung der Beleglage.

Tabelle 300: Zusammenfassung der Beleglage für Rituximab

Prüfintervention	Remission	Symptomatik der rheumatoiden Arthritis								Strukturelle Gelenkveränderungen	Körperlicher Funktionsstatus	Soziales Funktionsniveau	LQ	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]		Schwerwiegende UE	Abbruch UE	UE	Schwerwiegende Infektionen	Infektionen
RIT 1	⇑	⇑	⇑	⇑	⇑	-	-	⇑	-	-	⇑	-	⇗ / ⇔	⇔	⇔	⇔	⇔	⇔	⇔
RIT 2	⇔	⇔	⇔	⇔	⇔	-	-	⇔	-	-	⇔	-	⇔ / ⇔	⇔	⇔	⇔	⇔	⇔	⇔

⇑: Hinweis auf einen Nutzen oder Hinweis auf einen geringeren Schaden der Prüfintervention
⇗: Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden der Prüfintervention
⇔: kein Beleg für einen Nutzen oder geringeren Schaden der Prüfintervention
-: keine Daten berichtet
KA: Krankheitsaktivität, LQ: Lebensqualität, RIT: Rituximab, RIT 1: keine Vorbehandlung mit Rituximab, RIT 2: nach fehlendem Ansprechen auf einen Zyklus Rituximab , SF: Health Survey Short Form, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se), TNF: Tumornekrosefaktor

5.10 Tocilizumab

5.10.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

5.10.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In Tabelle 301 bis Tabelle 306 sind die Angaben zum Studiendesign und zum jeweils untersuchten Patientenkollektiv der 5 zu Tocilizumab eingeschlossenen Studien dargestellt.

Alle 5 Studien waren randomisiert, doppelblind und multizentrisch. Eine Studie (ML21136) wurde ausschließlich in amerikanischen Zentren durchgeführt, die anderen 4 Studien in Zentren westlicher Industrienationen, Lateinamerikas und Asiens. Die relevanten Vergleiche waren jeweils placebokontrolliert. In 4 der 5 Studien erhielten alle Patienten zulassungsgemäß MTX als Kombinationspräparat. In der Studie ML21136 waren auch andere DMARDs als Kombinationspräparat erlaubt, der Anteil Patienten, die MTX erhielten, war aber > 80 %, sodass diese Studie insgesamt für die vorliegende Nutzenbewertung als relevant angesehen wurde. Die relevante Anzahl der eingeschlossenen Patienten lag zwischen 335 und 914 (insgesamt: 3072). Aus der Studie WA18063 erfüllte ausschließlich eine Teilpopulation die Einschlusskriterien der vorliegenden Nutzenbewertung. Der Anteil der Personen die zulassungsgemäß mit Tocilizumab 8 mg/kg + MTX behandelt wurden betrug < 80 %. Für diese Teilpopulation lagen separate Analysen vor, die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen wurden. Die Studie WA18062 war die einzige Studie, in der ausschließlich Patienten mit inadäquater Response auf ein oder mehrere TNF-α-Inhibitoren eingeschlossen wurden (Patientenzahl: 335).

Die Studiendauern betrugen jeweils 24 Wochen und nur für eine Studie (WA17823) 52 Wochen.

3 der 5 Studien (WA17822, WA17823, WA18062) hatten mehr als 2 Behandlungsarme, von denen jeweils 2 für die vorliegende Nutzenbewertung relevant waren. Die Studien hatten jeweils auch nicht zulassungsgemäße Dosierungen von Tocilizumab untersucht.

Nur eine Studie (WA17823) hatte einen patientenrelevanten Endpunkt.

Therapieanpassungen nach unzureichendem Ansprechen auf die Intervention waren in allen 5 Studien möglich, jeweils frühestens ab der Studienwoche 16 (siehe Tabelle 302). Eine solche Therapieanpassung bestand in 3 Studien (ML21136, WA17822, WA18062) aus einer Behandlung mit Tocilizumab 8 mg/kg + MTX. Dies bedeutete für Patienten, die bereits Tocilizumab 8 mg/kg + MTX erhielten, dass deren Behandlung fortgeführt und die Intervention bei Patienten der Placebo + MTX-Gruppe umgestellt wurde. Auch in der Studie WA17823 wurde die Dosierung von Tocilizumab für die Gruppe der Prüfintervention nicht geändert, Patienten der Placebo + MTX-Gruppe wurden auf Tocilizumab 4 mg/kg umgestellt. In der Studie WA18063 war eine Dosisanpassung der Hintergrundtherapie oder die Einnahme

eines zusätzlichen sDMARDs möglich. In allen Studien konnte darüber hinaus die Kortikosteroidtherapie adaptiert werden.

In Tabelle 303 und Tabelle 304 sind jeweils die relevanten Ein- und Ausschlusskriterien sowie die relevanten Vorbehandlungen zum Studieneinschluss genannt. Alle Studien schlossen Patienten ab 18 Jahren, mit Zuordnung von ACR-Funktionsklassen I bis III, aktiver RA (ablesbar an schmerzhaften und geschwollenen Gelenken) und einer Krankheitsdauer von mindestens einem halben Jahr ein. Keine der Studien schloss Patienten ein, die innerhalb von 4 oder 6 Wochen vor Studienbeginn Kortikosteroide intraartikulär oder parenteral erhalten hatten. Drei der 5 Studien (ML21136, WA17823, WA18063) schlossen Patienten aus, die in der Vergangenheit bereits erfolglos mit einem bDMARD behandelt wurden. Wie bereits beschrieben, wurden in die Studie WA18062 ausschließlich Patienten mit inadäquater Response auf ein oder mehrere TNF-α-Inhibitoren eingeschlossen. In der Studie ML21136 durften die Patienten weder mit Abatacept noch mit Rituximab jemals behandelt worden sein. In allen Studien waren bestimmte sDMARDs und bDMARDs auszuwaschen. Nicht ausgewaschene s- oder bDMARDs waren auf stabile Dosierung einzustellen. Letzteres galt auch für Kortikosteroide und NSAIDs.

Tabelle 305 und Tabelle 306 enthalten die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Vor- bzw. Begleitbehandlungen bei Studienbeginn. Das mittlere Alter der Patienten war in allen Studien vergleichbar (51 bis 56 Jahre). Der Frauenanteil lag mit 78 % bis 85 % in allen Studien deutlich über dem der Männer. Die Patientenpopulationen wiesen alle im Mittel lange Krankheitsdauern auf (8 bis 12 Jahre). Der körperliche Funktionsstatus war in den Studien vergleichbar, sofern das gleiche Instrument (HAQ-DI) verwendet wurde, und lag zwischen 1,5 und 1,7. Die Studienpopulation der Studie WA18062 (Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren) unterschied sich nicht von denen der anderen Studien. Nur bezüglich der Krankheitsdauer und des Funktionsstatus lagen die Mittelwerte am oberen Ende der in diesem Abschnitt beschriebenen Angaben.

Der Anteil der Patienten, die die Studien vorzeitig abgebrochen hatten, unterschied sich zwischen den Studien, wobei die Gruppenunterschiede innerhalb der Studien jeweils nicht bedeutsam waren. Allerdings hatten in allen Studien, sofern Daten vorlagen, deutlich mehr Patienten der Placebo + MTX-Gruppe eine Therapieanpassung erhalten als in der Tocilizumab + MTX-Gruppe.

Sofern in den Studien angeben, hatten die Patienten in der Vergangenheit durchschnittlich 1 bis 2 sDMARDs eingenommen. In der Studie ML21136 waren die Patienten im Mittel mit 1 sDMARD vorbehandelt, in der Studie WA18062 hingegen mit 2. Für die Studie WA18062 lagen keine Angaben zur mittleren Anzahl zuvor eingenommener TNF-α-Inhibitoren vor, sondern ausschließlich Angaben dazu, wie viele Patienten 1, 2 oder ≥ 3 TNF-α-Inhibitoren in der Vergangenheit eingenommen hatten. In der Placebo + MTX-Gruppe waren dies 44 %, 42 % bzw. 14 % und in der Tocilizumab + MTX-Gruppe 49 %, 34 % bzw. 17 %. Abgesehen von der Studie WA18062 waren die Patienten mehrheitlich nicht mit TNF-α-InhibitorenTNF-

α-Inhibitoren in der Vergangenheit behandelt worden. Für die Studie WA18063 lagen zur Vorbehandlung mit DMARDs keine Angaben für die relevante Population vor. Der Anteil Patienten mit einer Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren lag in dieser Studie für die Gesamtpopulation bei 16 %. Die mittlere wöchentliche MTX-Dosis war in allen Studien vergleichbar (zwischen ca. 15 mg und 17 mg). Bis auf die Studie 18063 lagen für alle Studien Angaben zur begleitenden Kortikosteroidtherapie vor. Der Gesamtanteil in den Studien war unterschiedlich, aber mindstens ca. ein Drittel der Gesamtpopulation (WA17823). Nennenswerte Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen lagen nicht vor, allerdings waren die Angaben für die Studie WA17823 nicht ganz nachvollziehbar. Die mittleren Dosierungen zu Studienbeginn waren in 3 Studien vergleichbar (ML21136, WA17822, WA18062), in der Studie WA17823 war sie fast dreifach so hoch. In allen Studien lag die mittlere Dosis deutlich über dem, was für den Studieneinschluss festgelegt war (≤ 10 mg Prednison-Äquivalent/Tag [siehe Tabelle 304]).

Tabelle 301: Eingeschlossene Studien – Übersicht (Tocilizumab)

Studie	Studiendesign / Interventionen	Zahl der randomisierten Patienten	Studien-dauer[a]	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien[b]
mehrheitlich ohne Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren					
ML21136 (ROSE)	*RCT, doppelblind, parallel* *1. Tocilizumab 8 mg/kg* *2. Placebo* *Jeweils:* ▪ *i. v. alle 4 Wochen* ▪ *+ DMARD*[c]	Gesamtzahl: *619* *1. 412* *2. 207*	*24 Wochen*	*USA* *127 Zentren* *2007–2009*	**Primäre:** *ACR 50 %* **Sekundäre:** *Remission, Symptomatik, körperlicher Funktionsstatus, Lebens-qualität, unerwünschte Ereignisse*
WA17822 (OPTION)	RCT, doppelblind, parallel 1. Tocilizumab 8 mg/kg 2. Tocilizumab 4 mg/kg[d] 3. Placebo Jeweils: ▪ i. v. alle 4 Wochen ▪ + MTX	Gesamtzahl: 623 1. 205 2. 214 3. 204	24 Wochen	*Argentinien, Australien, Brasilien, Bulgarien, Deutschland, Frankreich, Hong Kong, Israel, Italien, Kanada, Mexiko, Österreich, Schweiz, Singapur, Slowakei, Thailand, Ungarn* 73 Zentren 2005–2006	**Primäre:** ACR 20 % **Sekundäre:** Remission, Symptomatik, körperlicher Funktionsstatus, soziales Funktionsniveau, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse
WA17823 (LITHE)	*RCT, doppelblind, parallel* *1. Tocilizumab 8 mg/kg* *2. Tocilizumab 4 mg/kg*[d] *3. Placebo* *Jeweils:* ▪ *i. v. alle 4 Wochen* ▪ *+ MTX*	Gesamtzahl: *1196* *1. 401* *2. 401* *3. 394*	*52 Wochen*	*Australien, Brasilien, China, Dänemark, Finnland, Frankreich, Griechenland, Italien, Mexiko, Norwegen, Polen, Schweiz, Spanien, Südafrika, USA* *137 Zentren* *2004–2008*	**Primäre:** *körperlicher Funktionsstatus*[e]*, radiografische Progression* **Sekundäre:** *Remission, Symptomatik, körperlicher Funktionsstatus*[e]*, soziales Funktionsniveau, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse*

(Fortsetzung)

Tabelle 301: Eingeschlossene Studien – Übersicht (Tocilizumab) (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign / Interventionen	Zahl der randomisierten Patienten	Studien-dauer[a]	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien[b]
mehrheitlich ohne Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren					
WA18063 (TOWARD)	RCT, doppelblind, parallel 1. Tocilizumab 8 mg/kg 2. Placebo Jeweils: ▪ i. v. alle 4 Wochen ▪ + DMARD	Gesamtzahl: 1220 1. 805 2. 415 Teilpopulation mit MTX als Kombinations-therapie[f]: 1. 608 (75,8 %)[g] 2. 306 (73,9 %)[g]	24 Wochen	*Argentinien, Australien, Brasilien, China, Costa Rica, Deutschland, Finnland, Frankreich, Kanada, Mexiko, Panama, Russland, Schweden, Spanien, Südafrika, Thailand, Tschechien, USA* *130 Zentren* *2005–2007*	**Primäre:** ACR 20 % **Sekundäre:** unerwünschte Ereignisse
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren					
WA18062 (RADIATE)	RCT, doppelblind, parallel 1. Tocilizumab 8 mg/kg 2. Tocilizumab 4 mg/kg[d] 3. Placebo Jeweils: ▪ i. v. alle 4 Wochen ▪ + MTX	Gesamtzahl: *499* *1. 174* *2. 164* *3. 161*	24 Wochen	*Australien, Belgien, Frankreich, Deutschland, Großbritannien, Island, Italien, Kanada, Mexiko, Niederlande, Schweden, Schweiz, USA* *128 Zentren* *2005–2007*	**Primäre:** ACR 20 % **Sekundäre:** Remission, Symptomatik, körperlicher Funktionsstatus, *Lebens-qualität*, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 301: Eingeschlossene Studien – Übersicht (Tocilizumab) (Fortsetzung)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

a: Für die Nutzenbewertung relevante Studiendauer.
b: Extrahierte primäre Zielkriterien beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Extrahierte sekundäre Zielkriterien beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten Parametern für diese Nutzenbewertung.
c: Darunter > 80 % Patienten und Patienteninnen mit MTX als Kombinationstherapie.
d: Studienarm / -phase in folgenden Tabellen und in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da außerhalb der Zulassung bzw. nicht den Ein- / Ausschlusskriterien der Nutzenbewertung entsprechend.
e: Unterschiedliche Operationalisierungen des körperlichen Funktionsstatus wurden sowohl als primäres als auch sekundäres Zielkriterium definiert
f: relevant für die Nutzenbewertung
g: bezogen auf die Safety population (Tocilizumab + MTX n = 802, Placebo + MTX n = 414)

ACR: American College of Rheumatology, DMARD: Disease-Modifying Antirheumatic Drug, i. v.: intravenös, MTX: Methotrexat, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, TNF: Tumornekrosefaktor

Tabelle 302: Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen Studien (Tocilizumab)

Studie	Gruppe / Intervention[a]	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen[b]
mehrheitlich ohne Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren			
ML21136 (ROSE)	▪ *Tocilizumab 8 mg/kg + MTX*[c] ▪ *Placebo + MTX*[c] *MTX: Beibehalten der Dosis zum Studienanfang (+ Folat oder Äquivalent ≥ 5mg/Woche)*	*definiertes Kriterium: < 20 % Reduktion in SJC und TJC in Woche 16* Art der Anpassung: *2 x 8 mg/kg Tocilizumab im Abstand von 4 Wochen.* *Zusätzlich möglich: intraartikuläre Kortikosteroide oder Dosiserhöhung der oralen Kortikosteroide (≤ 10 mg Prednison-Äquivalent/Tag)*	▪ *Orale Kortikosteroide: stabile Dosis (≤ 10 mg Prednison-Äquivalent/Tag); Dosissteigerung ausschließlich aufgrund anderer Erkrankungen möglich (≤ 40 mg/Tag für ≤ 2 Wochen)* ▪ *intraartikuläre Kortikosteroide: 1 Injektion im Studienverlauf (≤ 40 mg Triamcinolon Äquivalent)* ▪ *NSAIDs inklusive COX2-Inhibitoren: stabile Dosis* ▪ *weitere Analgetika*[d]
WA17822 (OPTION)	▪ Tocilizumab 8 mg/kg + MTX ▪ Placebo + MTX MTX: Beibehalten der Dosis zum Studienanfang (+ Folat oder Äquivalent ≥ 5mg/Woche*)*	definiertes Kriterium: < 20 % Reduktion in SJC und TJC in Woche 16 Art der Anpassung: Woche 16 *und 20:* *2 x 8 mg/kg Tocilizumab + MTX und / oder: intraartikuläres Kortikosteroid oder Dosiserhöhung des oralen Kortikosteroids (≤ 10 mg Prednison-Äquivalent/Tag)*	▪ Orale Kortikosteroide: stabile Dosis (≤ 10 mg Prednison-Äquivalent/Tag); *Dosissteigerung ausschließlich aufgrund anderer Erkrankungen möglich (≤ 40 mg/Tag für ≤ 2 Wochen)* ▪ *intraartikuläre Kortikosteroide: 1 Injektion im Studienverlauf (ab Woche 16 führte dies zum Ausschluss aus der Analyse) (≤ 40 mg Triamcinolon Äquivalent)* ▪ *NSAIDs inklusive COX2-Inhibitoren: stabile Dosis* ▪ *weitere Analgetika*[d]

(Fortsetzung)

Tabelle 302: Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen Studien (Tocilizumab) (Fortsetzung)

Studie	Gruppe / Intervention[a]	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen[b]
mehrheitlich ohne Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren			
WA17823 (LITHE)	▪ *Tocilizumab 8 mg/kg + MTX* ▪ *Placebo + MTX* *MTX: Beibehalten der Dosis zum Studienanfang (+ Folat oder Äquivalent ≥ 5mg/Woche)*	*definiertes Kriterium: < 20 % Reduktion in SJC und TJC ab Woche 16* Art der Anpassung: ▪ *Tocilizumab 8mg/kg ➔ Tocilizumab 8 mg/kg* ▪ *Placebo ➔ Tocilizumab 4 mg/kg (≥ 12 Wochen), bei weiterhin < 20 % Reduktion in schmerzhaften und geschwollenen Gelenken nach 3 Gaben ➔ 8 mg/kg Tocilizumab (≥ 12 Wochen)* *Zusätzlich möglich: intraartikuläre Kortikosteroide, und / oder Dosiserhöhung der oralen Kortikosteroide (≤ 10 mg Prednison-Äquivalent/Tag)*	▪ *Orale Kortikosteroide: stabile Dosis (≤ 10 mg Prednison-Äquivalent/Tag). Ab Woche 24: Dosisreduktion möglich bei Ansprechen (≥ 50 % Reduktion in schmerzhaften und geschwollenen Gelenken)[e]; Dosissteigerung ausschließlich aufgrund anderer Erkrankungen mögliche (≤ 40 mg/Tag Prednison ≤ 2 Wochen)* ▪ *intraartikuläre Kortikosteroide: 1 Injektion innerhalb 24 Wochen (Einzeldosis: ≤ 40 mg, Gesamtdosis über 52 Wochen: ≤ 80 mg Triamcinolon Äquivalent)* ▪ *NSAIDs inklusive COX2-Inhibitoren: stabile Dosis, Ab Woche 24: Dosisreduktion möglich bei Ansprechen (≥ 50 % Reduktion in schmerzhaften und geschwollenen Gelenken bei 2 aufeinander folgenden Untersuchungen)[e]* ▪ *weitere Analgetika[c]*
WA18063 (TOWARD)	▪ Tocilizumab 8 mg/kg + MTX[f] ▪ Placebo + MTX[f] MTX: Beibehalten der Dosis zum Studienanfang (+ Folat oder Äquivalent ≥ 5mg/Woche)	definiertes Kriterium: < 20 % Reduktion in SJC und TJC in Woche 16 Art der Anpassung: *Einmalig:* Dosisanpassung der Hintergrundtherapie mit einem DMARD und */ oder Einnahme eines weiteren sDMARD[g, h]* *Zusätzlich möglich: intraartikuläre Kortikosteroide (ohne Dosisangabe) oder Dosiserhöhung der oralen Kortikosteroide (≤ 10 mg Prednison-Äquivalent/Tag)*	▪ Orale Kortikosteroide: stabile Dosis (≤ 10 mg Prednison-Äquivalent/Tag); *Dosissteigerung ausschließlich aufgrund anderer Erkrankungen mögliche (≤ 40 mg/Tag Prednison ≤ 2 Wochen)* ▪ *intraartikuläre Kortikosteroide: bis Woche 16: 1 Injektion (≤ 40 mg Triamcinolon Äquivalent) (ab Woche 16 führte dies zum Ausschluss aus der Wirksamkeitsanalyse)* ▪ *NSAIDs inklusive COX2-Inhibitoren: stabile Dosis* ▪ *Patienten, die mit Kortikosteroiden oder NSAIDs behandelt wurden, sollten Protonenpumpinhibitoren oder H2 Rezeptorenblocker bekommen* ▪ *weitere Analgetika[d]*

(Fortsetzung)

Tabelle 302: Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen Studien (Tocilizumab) (Fortsetzung)

Studie	Gruppe / Intervention[a]	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen[b]
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren			
WA18062 (RADIATE)	▪ Tocilizumab 8 mg/kg + MTX ▪ Placebo + MTX MTX: Beibehalten der Dosis zum Studienanfang (+ Folat *oder Äquivalent* ≥ 5mg/Woche*)*	definiertes Kriterium: < 20 % Reduktion in SJC und TJC in Woche 16 Art der Anpassung: *Wochen 16 und 20:* *Tocilizumab 8 mg/kg ➔ Tocilizumab 8 mg/kg* *Placebo ➔ Tocilizumab 8 mg/kg* *Zusätzlich möglich: intraartikuläre Kortikosteroide und Dosiserhöhung der oralen Kortikosteroide (≤ 10 mg Prednison-Äquivalent/Tag)*	▪ Orale Kortikosteroide: stabile Dosis (≤ 10 mg Prednison-Äquivalent/Tag)*; Dosissteigerung ausschließlich aufgrund anderer Erkrankungen mögliche (≤ 40 mg/Tag Prednison ≤ 2 Wochen)* ▪ *intraartikuläre Kortikosteroide: 1 Injektion (≤ 40 mg Triamcinolon Äquivalent)* ▪ *NSAIDs inklusive COX2-Inhibitoren: stabile Dosis* ▪ *Patienten, die mit Kortikosteroiden oder NSAIDs behandelt wurden, sollten Protonenpumpinhibitoren oder H2 Rezeptorenblocker bekommen* ▪ *weitere Analgetika*[d]

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

a: MTX-Dosisanpassungen aufgrund Toxizität wurden in dieser Tabelle nicht explizit dargestellt.
b: Hierunter werden ausschließlich relevante Begleittherapien dargestellt, z. B. Schmerztherapie, entzündungshemmende Medikamente oder Physiotherapie (sofern Daten hierzu vorliegen). Niedrig dosiertes ASS zur kardiovaskulären Prophylaxe wird nicht aufgeführt.
c: Darunter > 80 % Patienten und Patienteninnen mit MTX als Kombinationstherapie.
d: Nicht erlaubt < 24 Stunden vor einer Gelenkuntersuchung.
e: Dosisreduktion nicht erlaubt innerhalb 8 Wochen vor Woche 52.
f: Relevante Teilpopulation, die mit MTX als Kombinationstherapie behandelt wurde.
g: in der Studie als „traditionelles“ DMARD beschrieben.
h: Die Kombination MTX mit Leflunomide war nicht erlaubt.

ASS: Acetylsalicylsäure, COX: Cyclooxygenase, DMARD: Disease-Modifying Antirheumatic Drug, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, NSAID: nichtsteroidale Entzündungshemmer (non steroidal anti-inflammatory drug), SJC: swollen joint count (Anzahl geschwollener Gelenke), sDMARD: synthetisch hergestellte DMARD, TJC: tender joint count (Anzahl schmerzhafter Gelenke), TNF: Tumornekrosefaktor

Tabelle 303: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien (Tocilizumab)

Studie	Einschlusskriterien[a]	Ausschlusskriterien[b]
mehrheitlich ohne Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren		
ML21136 (ROSE)	▪ *Alter: ≥ 18 Jahre* ▪ *Diagnose: ACR-Kriterien (1987), ACR-Funktionsklassen I, II, III* ▪ *Komponenten der Krankheitsaktivität:* ▫ *≥ 6 geschwollene Gelenke (66 JC),* ▫ *≥ 6 schmerzhafte Gelenke (68 JC)* ▫ *CRP ≥ 1 mg/dL oder BSG ≥ 28 mm/Std* ▪ *Krankheitsdauer: ≥ 6 Monate*	▪ *intraartikuläre oder parenterale Kortikosteroide innerhalb der letzten 4 Wochen vor Baseline* ▪ *Abatacept oder Rituximab in der Vergangenheit* ▪ *Erfolglose Vorbehandlung mit einer Anti-TNF-Substanz oder einem anderen bDMARD*
WA17822 (OPTION)	▪ *Alter: ≥ 18 Jahre*[c] ▪ Diagnose: ACR-Kriterien (1987), *ACR-Funktionsklassen I, II, III* ▪ Komponenten der Krankheitsaktivität: ▫ ≥ 6 geschwollene Gelenke *(66 JC),* ▫ ≥ 8 schmerzhafte Gelenke *(68 JC)* ▫ CRP ≥ 1 mg/dL oder BSG ≥ 28 mm/Std ▪ Krankheitsdauer: ≥ 6 Monate	▪ *intraartikuläre oder parenterale Kortikosteroide innerhalb der letzten 6 Wochen vor Baseline*
WA17823 (LITHE)	▪ *Alter: ≥ 18 Jahre* ▪ *Diagnose: ACR-Kriterien (1987), ACR-Funktionsklassen I, II, III* ▪ *Komponenten der Krankheitsaktivität:* ▫ *≥ 6 geschwollene Gelenke (66 JC),* ▫ *≥ 8 schmerzhafte Gelenke (68 JC)* ▫ *CRP ≥ 1 mg/dL oder BSG ≥ 28 mm/Std* ▪ *Krankheitsdauer: ≥ 6 Monate*	▪ *intraartikuläre oder parenterale Kortikosteroiden innerhalb der letzten 6 Wochen vor Baseline* ▪ *Erfolglose Vorbehandlung mit einer Anti-TNF-Substanz oder einem anderen bDMARD*
WA18063 (TOWARD)	▪ Alter: ≥ 18 Jahre ▪ Diagnose: überarbeitete ACR-Kriterien (1987), *ACR Funktionsklassen I, II, III* ▪ Komponenten der Krankheitsaktivität: ▫ ≥ 6 geschwollene Gelenke *(66 JC),* ▫ ≥ 8 schmerzhafte Gelenke *(68 JC)* ▫ CRP ≥ 1 mg/dL oder BSG ≥ 28 mm/Std ▪ Krankheitsdauer: ≥ 6 Monate	▪ *intraartikuläre oder parenterale Kortikosteroide innerhalb der letzten 6 Wochen vor Baseline* ▪ *Erfolglose Vorbehandlung mit einer Anti-TNF-Substanz oder einem anderen bDMARD*
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren		
WA18062 (RADIATE)	▪ Alter: ≥ 18 Jahre ▪ *Diagnose: ACR-Kriterien (1987), ACR-Funktionsklassen I, II, III* ▪ Komponenten der Krankheitsaktivität: ▫ ≥ 6 geschwollene Gelenke *(66 JC),* ▫ ≥ 8 schmerzhafte Gelenke *(68 JC)* ▫ CRP ≥ 1 mg/dL oder BSG ≥ 28 mm/Std ▪ Krankheitsdauer: ≥ 6 Monate	▪ *intraartikuläre oder parenterale Kortikosteroide innerhalb der letzten 6 Wochen vor Baseline*

(Fortsetzung)

Tabelle 303: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien (Tocilizumab) (Fortsetzung)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. a: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Altersbeschränkung, Diagnose, Diagnosesystem und -kriterien, Funktionsklassen, Komponenten der Krankheitsaktivität, sofern vorhanden (wie geschwollene, schmerzhafte Gelenke, Schmerz, CRP usw.), Krankheitsdauer. Beschreibung der relevanten Vorbehandlungen zum Studieneinschluss siehe Tabelle 304 b: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, ausgeschlossene Vorbehandlungen (biotechnologisch und synthetisch hergestellte DMARDs, ausgeschlossene begleitende Schmerztherapien oder entzündungshemmende Therapien. Angaben zum Washout aus den Ausschlusskriterien sind in der Tabelle 304 dargestellt. c: In der Vollpublikation [212] lediglich als erwachsene Patienten angegeben. ACR: American College of Rheumatology, bDMARD: biotechnologisches hergestelltes DMARD, BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP: C-reaktives Protein, DMARD: Disease-Modifying Antirheumatic Drug, JC: joint count, TNF: Tumornekrosefaktor

Tabelle 304: Beschreibung der relevanten Vorbehandlungen zum Studieneinschluss (Tocilizumab)

Studie	**Vorbehandlung (inklusive Washout)**
mehrheitlich ohne Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren	
ML21136 (ROSE)	▪ *Erlaubte DMARDs[a]: stabile Dosis ≥ 7 Wochen vor der ersten Studienmedikation* ▪ *Bei Vorbehandlung mit oralen Kortikosteroiden (≤ 10 mg Prednison-Äquivalent/Tag) oder NSAID: stabile Dosis ≥ 6 Wochen vor der ersten Studienmedikation* ▪ *Washout:* ▫ *Etanercept: ≥ 2 Wochen vor Randomisierung* ▫ *Anakinra: ≥ 1 Woche vor Randomisierung* ▫ *Infliximab, Adalimumab: ≥ 8 Wochen vor Randomisierung* ▫ *Andere ausgeschlossene DMARDs[b]: ≥ 4 Wochen*
WA17822 (OPTION)	▪ MTX: ≥ 12 Wochen, stabile Dosis bei 10–25 mg/Woche ≥ 8 Wochen vor der ersten Studienmedikation ▪ Bei Vorbehandlung mit oralen Kortikosteroiden (≤ 10 mg Prednison-Äquivalent/Tag) oder NSAID: stabile Dosis ≥ 6 Wochen vor der ersten Studienmedikation ▪ Washout: ▫ Etanercept: ≥ 2 Wochen vor Randomisierung ▫ Anakinra: ≥ 1 Woche vor Randomisierung ▫ Infliximab, Adalimumab: ≥ 8 Wochen vor Randomisierung ▫ Leflunomid: ≥ 12 Wochen vor Randomisierung oder ≥ 4 Wochen nach 11 Tagen Washout mit Cholestyramin
WA17823 (LITHE)	▪ *MTX: ≥ 12 Wochen, stabile Dosis bei 10–25 mg/Woche ≥ 8 Wochen vor der ersten Studienmedikation* ▪ *Bei Vorbehandlung mit oralen Kortikosteroiden (≤ 10 mg Prednison-Äquivalent/Tag) oder NSAID: stabile Dosis ≥ 6 Wochen vor der ersten Studienmedikation* ▪ *Washout:* ▫ *Etanercept: ≥ 2 Wochen vor Randomisierung* ▫ *Anakinra: ≥ 1 Woche vor Randomisierung* ▫ *Infliximab, Adalimumab: ≥ 8 Wochen vor Randomisierung* ▫ *Leflunomid: ≥ 12 Wochen vor Randomisierung oder ≥ 4 Wochen nach 11 Tagen Washout mit Cholestyramin*

(Fortsetzung)

Tabelle 304: Beschreibung der relevanten Vorbehandlungen zum Studieneinschluss (Tocilizumab) (Fortsetzung)

Studie	Vorbehandlung (inklusive Washout)
mehrheitlich ohne Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren	
WA18063 (TOWARD)	▪ Erlaubte DMARDs[c]: ≥ 8 Wochen vor der ersten Studienmedikation, stabile Dosis ▪ Bei Vorbehandlung mit oralen Kortikosteroiden (≤ 10 mg Prednison-Äquivalent/Tag) oder NSAID: stabile Dosis ≥ 6 Wochen vor der ersten Studienmedikation ▪ *Washout:* ▫ *Etanercept: ≥ 2 Wochen vor Randomisierung* ▫ *Anakinra:≥1 Woche vor Randomisierung* ▫ *Infliximab, Adalimumab: ≥ 8 Wochen vor Randomisierung*
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren	
WA18062 (RADIATE)	▪ ≥ 3 Monate Etanercept 2 x25 mg/Woche oder ≥ 4 Infusionen Infliximab ≥ 3 mg/kg oder ≥ 3 Monate Adalimumab 40 mg alle 2 Wochen (innerhalb 1 Jahr vor der Randomisierung) ▪ MTX: ≥ 12 Wochen, stabile Dosis von 10–25 mg ≥ 8 Wochen vor der ersten Studienmedikation ▪ Bei Vorbehandlung mit oralen Kortikosteroiden (≤ 10 mg Prednison-Äquivalent/Tag) oder NSAID: *stabile Dosis ≥ 6 Wochen vor der ersten Studienmedikation* ▪ Washout: ▫ Etanercept: ≥ 2 Wochen vor Randomisierung ▫ *Anakinra: ≥ 1 Woche vor Randomisierung* ▫ Infliximab, Adalimumab: ≥ 8 Wochen vor Randomisierung ▫ Leflunomid: ≥ 12 Wochen vor Randomisierung *oder ≥ 4 Wochen nach 11 Tagen Washout mit Cholestyramin*
Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv:* unpublizierte Studie. a: Hierunter werden verstanden: MTX, Chloroquin, Hydroxychloroquin, parenteral Gold, Sulfasalazin, Azathioprin und Leflunomid. b: Hierunter werden verstanden: Abatacept, Chlorambucil, Cyclophosphamid, Cyclosporin, Non-parenteral Gold (parenteral Gold war erlaubt), Leflunomid + MTX, Minocyclin, Rituximab c: Hierunter werden verstanden: MTX, Chloroquin, Hydroxychloroquin, parenteral Gold, Sulfasalazin, Azathioprin und Leflunomid. DMARD: Disease-Modifying Antirheumatic Drug, MTX: Methotrexat, NSAID: nichtsteroidale Entzündungshemmer (non steroidal anti-inflammatory drug), TNF: Tumornekrosefaktor	

Tabelle 305: Charakterisierung der Studienpopulationen (Tocilizumab)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Alter [Jahre] MW (SD)**	**Geschlecht w / m [%]**	**Erkrankungsdauer [Jahre]**		**Funktionsstatus [HAQ] MW (SD)**	**Studien-abbrecher n (%)**	**Patienten mit Therapie-anpassung n (%)**
				MW (SD)	**Median**			
mehrheitlich ohne Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren								
ML21136 (ROSE)						MDHAQ		
Tocilizumab + MTX	*412*	*55 (12)*	*79/21*	*8,6 (8,9)*	*5,5*	*4,07 (1,7)*	*56* (13,6)[b]	*66 (16,1)*
Placebo + MTX	*207*	*56 (12)*	*84/16*	*8,5 (9,1)*	*5,4*	*4,00 (2,1)*	*32* (15,5)[b]	*58 (28,3)*
WA17822 (OPTION)								
Tocilizumab + MTX	205	51 (12)	85/15	7,5 (7,3)	*5,2*	1,6 (0,6)	14 (6,8)[c]	19 (9,3)[d]
Placebo + MTX	204	51 (12)	78/22	7,8 (7,2)	*5,9*	1,5 (0,6)	15 (7,4)[c]	68 (33,3)[d]
WA17823 (LITHE)								
Tocilizumab + MTX	*401*	*53 (12)*	*82/18*	*9,3 (8,2)*	*7,5*	*1,5 (0,6)*	*60* (15,0)[e]	*59 (15)*
Placebo + MTX	*394*	*51 (12)*	*83/17*	*8,9 (8,1)*	*6,4*	*1,5 (0,6)*	*60* (15,2)[e]	*195 (50)*
WA18063 (TOWARD)								
Tocilizumab + MTX	608	53 (13)[f]	81/19[f]	9,8 (8,8)[f]	7,0	1,5 (0,6)[f]	k. A.[g]	k. A.[h]
Placebo + MTX	306	54 (13)[f]	84/16[f]	9,8 (9,1)[f]	6,8	1,5 (0,6)[f]	k. A.[g]	k. A.[h]
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren								
WA18062 (RADIATE)								
Tocilizumab + MTX	175	54 (13)	84/16[i]	12,6 (9,3)	*10,6*	1,7 (0,6)	23 (13,1)[j]	20 (11,4)[d]
Placebo + MTX	160	54 (13)	79/21[i]	11,4 (9,2)	*8,1*	1,7 (0,6)	33 (20,6)[j]	66 (41,3)[d]

(Fortsetzung)

Tabelle 305: Charakterisierung der Studienpopulationen (Tocilizumab) (Fortsetzung)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

a: Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf andere Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant
b: Eigene Berechnung bezogen auf N. Darunter sind 5 (1,2 %) Tocilizumab + MTX- und 2 (1 %) Placebo + MTX-Patienten, die die Studie nach Therapieanpassung abgebrochen haben.
c: Eigene Berechnung bezogen auf N. Darunter sind 1 (< 1 %) Tocilizumab + MTX- und 3 (1,5 %) Placebo + MTX-Patienten, die die Studie nach Therapieanpassung abgebrochen haben.
d: Prozentwerte: eigene Berechnung.
e: Eigene Berechnung bezogen auf N. Darunter sind 9 (2,2 %) Tocilizumab + MTX- und 22 (5,6 %) Placebo + MTX-Patienten, die die Studie nach Therapieanpassung abgebrochen haben. Drei (Tocilizumab + MTX) und ein (Placebo + MTX) Patient wurden nicht behandelt. 1 weiterer Patient (Placebo + MTX) bekam eine andere Therapie (Tocilizumab 4 mg)
f: bezogen auf die Gesamtpopulation: N (Tocilizumab + MTX) = 805; N (Placebo + MTX) = 415 (Angaben für die mit MTX behandelten Teilpopulation nicht vorhanden)
g: Anzahl Abbrecher nur für die Gesamtpopulation vorhanden: Tocilizumab + MTX: 53 (7 %), Placebo + MTX: 43 (10 %)
h: Anzahl Patienten mit Therapiewechsel nur für die Gesamtpopulation vorhanden: Tocilizumab + MTX: N = 19 (2,4 %; eigene Berechnung), Placebo + MTX:N = 45 (10,9 %; eigene Berechnung)
i: Angaben bezogen auf ITT-Population: waren ausschließlich in Vollpublikation [215], aber nicht im Studienbericht vorhanden.
j: Eigene Berechnung bezogen auf N. Darunter sind 3 (1,9 %) Placebo + MTX -Patienten, die die Studie nach Therapieanpassung abgebrochen haben.

HAQ: Health Assessment Questionnaire, ITT: Intention-to-Treat, k. A.: keine Angaben, MDHAQ: multidimensionaler HAQ, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, n: Anzahl Patienten, SD: Standardabweichung, w / m: weiblich / männlich, TNF: Tumornekrosefaktor

Tabelle 306: Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Tocilizumab)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Vorbehandlung**		**Begleitbehandlung zu Studienbeginn**		
		Anzahl DMARD[b] **MW (SD)**	**Anzahl Patienten mit TNF-α-Inhibitoren in der Vergangenheit** **n (%)**	**MTX Dosis [mg/Woche]** **MW (SD)**	**Kortikosteroide**	
					n (%)	**Dosis [mg/Tag]** **MW (SD)**
mehrheitlich ohne Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren						
ML21136 (ROSE) (24 Wochen)						
Tocilizumab + MTX	*409*	*1,2 (1,4)*	*154 (37,7)*	*17,0 (4,7)*	*176 (43,0)*	*47,3 (22,3)*[c]
Placebo + MTX	*205*	*1,2 (1,2)*	*78 (38,0)*	*17,2 (10,7)*	*80 (39,0)*	*43,6 (17,4)*[c]
WA17822 (OPTION) (24 Wochen)						
Tocilizumab + MTX	205	1,5 (1,4)	11 (5)[d]	14,5 *(4,41)*	129 (62,9)[e]	*51,5 (88,8)*[c]
Placebo + MTX	204	1,7 (1,5)	19 (9)	14,8 *(4,22)*	128 (62,7)[e]	*48,9 (21,1)*[c]
WA17823 (LITHE) (52 Wochen)						
Tocilizumab + MTX	*398*	*1,6 (1,4)*	*43 (10,8)*	*15,4 (10,60)*	*136 (34,2)*[f]	*196,1 (91,1)*[e]
Placebo + MTX	*393*	*1,6 (1,5)*	*45 (11,5)*	*15,0 (4,23)*	*146 (37,2)*[f]	*187,4 (81,3)*[e]
WA18063 (TOWARD) (24 Wochen)						
Tocilizumab + MTX	*609*	k. A.	k. A.[g]	*14,99 (5,02)*	k. A.	k. A.
Placebo + MTX	*304*	k. A.	k. A.[g]	*14,73 (5,08)*	k. A.	k. A.
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren						
WA18062 (RADIATE) (24 Wochen)						
Tocilizumab + MTX	*175*	1,9 (1,7) / k. A.[h]	175 (100)	*15,8 (4,5)*	*93 (53,1)*	*49,5 (22,1)*[c]
Placebo + MTX	*160*	2,1 (1,6) / k. A.[h]	160 (100)	*16,4* (4,8)	*93 (58,1)*	*52,9 (31,8)*[c]

(Fortsetzung)

Tabelle 306: Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Tocilizumab) (Fortsetzung)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf andere Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant
b: synthetisch hergestellte DMARDs, sofern nicht anders vermerkt
c: Mittlere Dosis für Woche 1, in mg/Woche.
d: Darunter auch 1 Patient mit dem nicht zugelassenen TNF-α-Inhibitoren Apratastat
e: Eigene Berechnung aus der Anzahl Patienten, die zu Studienbeginn bereits Kortikosteroide einnahmen und der Anzahl Patienten, die im Verlauf der Studie damit begonnen haben.
f: Angaben für den ersten Studienmonat (mg/Monat). Der Studienbericht berichtet zu Baseline andere Patientenzahlen mit Kortikosteroidgebrauch: Tocilizumab + MTX n = 247 (62 %) bzw. Placebo + MTX n = 274 (70 %). Informationen zu diesen Unterschieden liegen nicht vor und sind nicht nachvollziehbar.
g: Bezogen auf die Gesamtpopulation waren es in der Tocilizumab + MTX-Gruppe 17,3 % und in der Placebo + MTX-Gruppe: 14,7 %.
h: Anzahl TNF-α-Inhibitoren
DMARD: Disease-Modifying Antirheumatic Drug, k. A.: keine Angabe, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, n: Anzahl Patienten mit Kortikosteroidbehandlung, SD: Standardabweichung, TNF: Tumornekrosefaktor

5.10.1.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Um darzustellen, mit welcher Sicherheit sich ein Effekt oder das Fehlen eines Effektes aus einer Studie ableiten lässt, erfolgte eine Bewertung des Verzerrungspotenzials der in den Studien berichteten Ergebnisse. Die Angaben zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene werden in den Abschnitten zu den einzelnen Endpunkten präsentiert.

Ergebnisse zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 307 beinhaltet die Bewertung des Verzerrungspotenzials der 5 eingeschlossenen Studien zu Tocilizumab + MTX. Für alle Studien wurde auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial abgeleitet.

Tabelle 307: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene (Tocilizumab)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelndes Personal			
mehrheitlich ohne Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren							
ML21136 (ROSE)	unklar[a]	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
WA17822 (OPTION)	unklar[a]	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
WA17823 (LITHE)	unklar[a]	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
WA18063 (TOWARD)	unklar[a]	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

(Fortsetzung)

Tabelle 307: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene (Tocilizumab) (Fortsetzung)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelndes Personal			
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren							
WA18062 (RADIATE)	unklar[a]	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
a: Unzureichende Angaben im Studienbericht TNF: Tumornekrosefaktor							

5.10.2 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Die Ergebnisse für die Studie WA18062 wurden jeweils getrennt von den Ergebnissen der anderen Studien betrachtet, da hier ausschließlich Patienten mit inadäquater Response auf TNF-α-Inhibitoren untersucht worden waren. In den anderen Studien waren die Patienten jeweils mehrheitlich nicht mit TNF-α-Inhibitoren vorbehandelt. Die Patienten in der Studie WA18062 waren somit in einem fortgeschritteren Erkrankungsstadium, was sich auch in der mittleren Erkrankungsdauer und dem mittleren Funktionsstatus zeigte. Die Populationen dieser Studie wurde daher nicht als vergleichbar mit den Populationen der anderen Studien angesehen und ihre Ergebnisse wurden nicht mit denen der anderen Studien metaanalytisch zusammengefasst. Es wurden für alle Endpunkte jeweils getrennte Gesamtaussagen getroffen.

5.10.2.1 Remission

Von den 5 eingeschlossenen Studien lagen aus 4 Studien für die relevante Studienpopulation Ergebnisse zur Remission vor. Zur Erhebung der Remission wurde in allen Studien der DAS 28 (siehe Anhang E) herangezogen. Als Remissionskriterium wurde jeweils ein DAS 28 < 2,6 eingesetzt. In einer Studie (WA17823) wurde die Remission zusätzlich nach ACR-Kriterien mit Verweis auf Pinals-Kriterien (siehe Anhang E) erhoben. Die vorliegende Nutzenbewertung stützt sich maßgeblich auf das Kriterium DAS 28 < 2,6.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Remission

Tabelle 308 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Anteil der Patienten mit DAS 28 < 2,6 auf Endpunktebene. Nur für eine Studie (ML21136) wurde für die Ergebnisse ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. Dies beruhte darauf, dass ≥ 30 % der in der Analyse zu berücksichtigenden Patienten nicht in die Analyse einbezogen wurden, obwohl für die Studie eine Ersetzung fehlender Werte nach LOCF geplant war.

Tabelle 308: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Remission (Tocilizumab)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
mehrheitlich ohne Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren						
ML21136 (ROSE)	niedrig	ja	nein[a]	ja	ja	hoch[a]
WA17822 (OPTION)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
WA17823 (LITHE)[b]	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
WA18063 (TOWARD)	Endpunkt nicht untersucht					
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren						
WA18062 (RADIATE)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

a: Anteil nicht berücksichtigter Patienten in der Analyse ≥ 30 %
b: Die vorliegende Bewertung gilt sowohl für die Ergebnisse des DAS 28 ≤ 2,6 als auch der ACR-Remission.
ACR: American College of Rheumatology, DAS: Disease Activity Score, ITT: Intention-to-Treat, TNF: Tumornekrosefaktor

Ergebnisse zur Remission

In Tabelle 309 sind die Ergebnisse zum Anteil der Patienten, die einen DAS 28 < 2,6 erreicht hatten, dargestellt.

Tabelle 309: Ergebnisse zur Remission – DAS 28 (BSG) < 2,6 (Tocilizumab)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Remissionsrate** **n (%)**[b]	**Gruppenunterschied**[b] **Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert**
mehrheitlich ohne Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren			
ML21136 (ROSE) (24 Wochen)			
Tocilizumab + MTX	*268*	im vorliegenden Bericht nicht dargestellt[c]	
Placebo + MTX	*116*		
WA17822 (OPTION) (24 Wochen)			
Tocilizumab + MTX	*201*	*48 (23,9)*	OR[d]: 31,69 [7,58; 132,41]; *< 0,001*
Placebo + MTX	*204*	*2 (1,0)*	
WA17823 (LITHE) (52 Wochen)			
Tocilizumab + MTX	*391*	*149 (38,1)*[e]	OR[d]: 17,81 [9,88; 32,11]; *< 0,001*
Placebo + MTX	*389*	*13 (3,3)*[e]	
WA18063 (TOWARD) (24 Wochen)		Endpunkt nicht untersucht	
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren			
WA18062 (RADIATE) (24 Wochen)			
Tocilizumab + MTX	*165*	*38 (23,0)*	OR[d]: 46,08 [6,24; 340,29]; *< 0,001*
Placebo + MTX	*155*	*1 (0,6)*	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Zahl der Patienten in Auswertung
b: wenn nicht anders angegeben: LOCF-Auswertung
c: Nur Ergebnisse aus Analyse vorhanden, in der der Anteil nicht berücksichtigter Patienten > 30 % war. Daher werden die Daten nicht dargestellt.
d: Eigene Berechnung, asymptotisch
e: Remission wurde auch nach ACR-Kriterien definiert mit Verweis auf die Pinals-Kriterien (siehe Anhang E). Nach dieser Definition gab es 6 (1,5 %) Patienten in der Tocilizumab + MTX-Gruppe und 0 in der Placebo + MTX-Gruppe, die eine Remission erreicht hatten.
ACR: American College of Rheumatology, BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, DAS: Disease Activity Score, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, OR: Odds Ratio, TNF: Tumornekrosefaktor

Mehrheitlich ohne Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren

Da in der Studie ML21136 ≥ 30 % der zu berücksichtigenden Patienten nicht in die Analyse eingingen, wurden die Ergebnisse zum Anteil der Patienten mit DAS 28 < 2,6 in der Tabelle 309 des vorliegenden Berichts nicht dargestellt und in der Bewertung nicht berücksichtigt (vgl. Abschnitt 4.4.1). Abbildung 119 zeigt die Meta-Analyse der Ergebnisse aus den verbleibenden 2 Studien mit mehrheitlich nicht mit TNF-α-Inhibitoren vorbehandelten Patienten. Das Ergebnis dieser Analyse war statistisch signifikant zugunsten von Tocilizumab + MTX.

Daraus ergibt sich ein Beleg für einen Nutzen von Tocilizumab hinsichtlich der Remission für die Population, die mehrheitlich nicht mit TNF-α-Inhibitoren vorbehandelt wurde.

Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren

In der Studie WA18062, in der ausschließlich Patienten mit inadäquater Response auf TNF-α-Inhibitoren zu Studieneinschluss untersucht wurden, zeigte sich für den Anteil der Patienten mit DAS 28 < 2,6 ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Tocilizumab + MTX.

Hieraus ergibt sich ein Hinweis auf Nutzen von Tocilizumab hinsichtlich der Remission für die Population mit vorheriger inadäquater Response auf TNF-α-Inhibitoren.

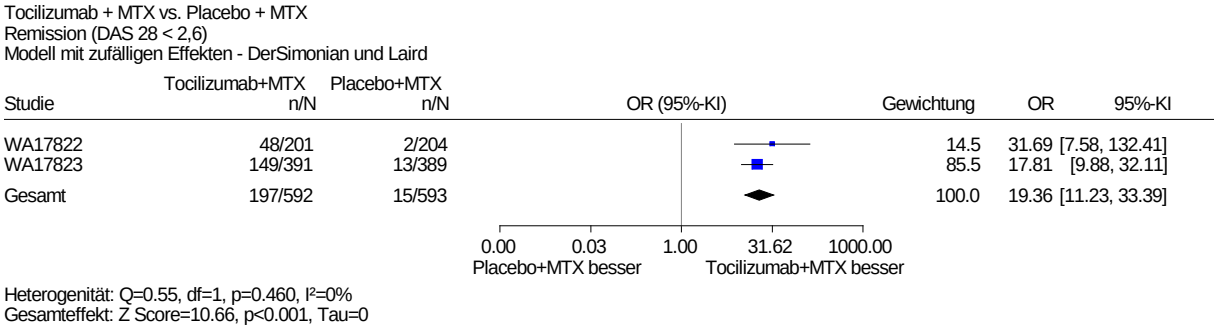


Abbildung 119: Meta-Analyse für den Endpunkt Remission (Tocilizumab)

DAS: Disease Activity Score, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Remission, N: Anzahl Patienten in der Auswertung, OR: Odds Ratio, vs: versus

5.10.2.2 Symptomatik der rheumatoiden Arthritis

5.10.2.2.1 Schmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke

Aus 4 von 5 Studien lagen Ergebnisse zu schmerzhaften Gelenken bzw. geschwollenen Gelenken vor. In allen Studien wurden die absoluten Änderungen der Anzahl der schmerzhaften bzw. geschwollenen Gelenke im Vergleich zu Studienbeginn ausgewertet.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schmerzhaften Gelenken, geschwollenen Gelenken

Tabelle 310 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den absoluten Änderungen der Anzahl der schmerzhaften Gelenke und der geschwollenen Gelenke auf Endpunktebene. Für alle 4 Studien mit Ergebnissen wurde auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. So hatten jeweils bedeutsam mehr Patienten in der Placebo + MTX-Gruppe eine Therapieanpassung erhalten als unter Tocilizumab + MTX. Wegen des hohen Unterschiedes und der Verwendung von LOCF als Ersetzungsverfahren war ein verzerrender Einfluss auf den geschätzten Behandlungseffekt möglich.

Tabelle 310: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte / geschwollene Gelenke (Tocilizumab)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
mehrheitlich ohne Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren						
ML21136 (ROSE)	niedrig	ja	nein[a]	ja	ja	hoch[a]
WA17822 (OPTION)	niedrig	ja	nein[b]	ja	ja	hoch[b]
WA17823 (LITHE)	niedrig	ja	nein[c]	ja	ja	hoch[c]
WA18063 (TOWARD)	Endpunkt nicht untersucht					
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren						
WA18062 (RADIATE)	niedrig	ja	nein[d]	ja	ja	hoch[d]

a: Bezogen auf die Gesamtpopulation: bedeutsamer Gruppenunterschied hinsichtlich Patienten mit Therapieanpassung (Prüfintervention: 16,1 %, Kontrolle: 28,3 %; Gruppenunterschied: 12,2 Prozentpunkte).
b: Bezogen auf die Gesamtpopulation: bedeutsamer Gruppenunterschied hinsichtlich Patienten mit Therapieanpassung (Prüfintervention: 9,3 %, Kontrolle: 33,3 %; Gruppenunterschied: 24,0 Prozentpunkte).
c: Bezogen auf die Gesamtpopulation: bedeutsamer Gruppenunterschied hinsichtlich Patienten mit Therapieanpassung (Prüfintervention: 15 %, Kontrolle: 50 %; Gruppenunterschied: 35 Prozentpunkte).
d: Bezogen auf die Gesamtpopulation: bedeutsamer Gruppenunterschied hinsichtlich Patienten mit Therapieanpassung (Prüfintervention: 11,4 %, Kontrolle: 41,3 %; Gruppenunterschied: 29,9 Prozentpunkte).
ITT: Intention-to-Treat, TNF: Tumornekrosefaktor

Ergebnisse zu schmerzhaften Gelenken

In Tabelle 311 sind die Ergebnisse zu den absoluten Änderungen der Anzahl der schmerzhaften Gelenke dargestellt.

Tabelle 311: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte Gelenke (Tocilizumab)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studienende MW (SD)**	**Absolute Änderung verglichen zu Studien-beginn**[b, c] **MW (SD)**	**Gruppen-unterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[b, d]**; p-Wert**
mehrheitlich ohne Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren					
ML21136 (ROSE)[e] (24 Wochen)					
Tocilizumab + MTX	*409*	*29,67 (16,49)*	*16,16 (17, 61)*	*−13,51 (16,49)*	*−6,56* *[−9,16; −3,95]*[f]*;* *< 0,001*
Placebo + MTX	*205*	*30,41 (16,90)*	*23,16 (19,77)*	*−7,26 (17,70)*	
WA17822 (OPTION)[e] (24 Wochen)					
Tocilizumab + MTX	205	*31,8 (15,45)*	*14,5 (16,11)*	*−17,3 (15,50)*	−9,6 [−12,6; −6,7][g]*;* *< 0,001*
Placebo + MTX	204	*32,7 (16,07)*	*25,2 (18,03)*	*−7,6 (15,54)*	
WA17823 (LITHE)[e] *(52 Wochen)*					
Tocilizumab + MTX	*397*	*29,3 (15,22)*	*13,7 (16,47)*	*−15,6 (16,04)*	*−11,6* *[−13,7; −9,4]*[g]*;* *< 0,001*
Placebo + MTX	*391*	*27,9 (14,80)*	*23,8 (18,00)*	*−4,1 (15,53)*	
WA18063 (TOWARD) (24 Wochen)			Endpunkt nicht untersucht		
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren					
WA18062 (RADIATE)[e] (24 Wochen)					
Tocilizumab + MTX	170	31,7 *(15,40)*	*17,0 (16,33)*	*−14,7*[h] *(17,26)*	*−15,1* *[−18,8; −11,4]*[g]*;* < 0,001
Placebo + MTX	*157*	30,4 *(16,75)*	*30,0 (19,96)*	*−0,4*[h] *(14,24)*	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: LOCF-Auswertung der ITT-Population.
c: Negative Änderung bedeutet Verbesserung. Die Ergebnisse aus Studien, in denen positive Änderung als Verbesserung beschrieben wird, sind angepasst (Vorzeichen geändert).
d: Negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Tocilizumab + MTX.
e: basierend auf 68 Joint-count
f: Ergebnis aus ANCOVA, adjustiert nach Baseline-Werten.
g: Ergebnis aus ANCOVA, adjustiert nach Studienzentrum.
h: laut Angaben in Publikation [215]: 14,8 vs. 0,3

ANCOVA: Kovarianzanalyse, ITT: Intention-to-Treat, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, TNF: Tumornekrosefaktor

Mehrheitlich ohne Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren

Abbildung 120 zeigt die Meta-Analyse der Ergebnisse zu den absoluten Änderungen der Anzahl der schmerzhaften Gelenke aus den 3 Studien, in denen die Patienten nicht mehrheitlich mit TNF-α-Inhibitoren vorbehandelt waren. Es zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität ($p < 0,2$), sodass kein gemeinsamer Schätzer berechnet wurde. Als erklärender Faktor für diese Heterogenität kam der höhere Anteil von Patienten, die eine Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren erhalten hatten, in der Studie ML21136 infrage. Eine Meta-Analyse ohne diese Studie zeigte keine bedeutsame Heterogenität (siehe Abbildung 121). Sowohl diese Meta-Analyse als auch die Studie ML21136 zeigten gleichgerichtete, statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Tocilizumab + MTX. Alle 3 Studien hatten endpunktbezogen ein hohes Verzerrungspotenzial. Hieraus würde sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Tocilizumab ergeben.

Das hohe Verzerrungspotenzial war für alle 3 Studien ausschließlich darauf zurückzuführen, dass in der Placebo + MTX-Gruppe deutlich mehr Patienten eine Therapieanpassung erhalten hatten als in der Tocilizumab + MTX-Gruppe. Somit waren für diese Studien Sensitivitätsanalysen angezeigt, wie in Abschnitt 4.4.3 beschrieben. Abbildung 122 zeigt das Ergebnis dieser Sensitivitätsanalysen. Alle 3 Studien zeigten weiterhin einen gleichgerichteten statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Tocilizumab + MTX. Die Effekte der Studien wurden daher als robust eingestuft.

Hieraus ergibt sich ein Beleg für einen Nutzen von Tocilizumab hinsichtlich schmerzhafter Gelenke für eine mehrheitlich nicht mit TNF-α-Inhibitoren vorbehandelte Population.

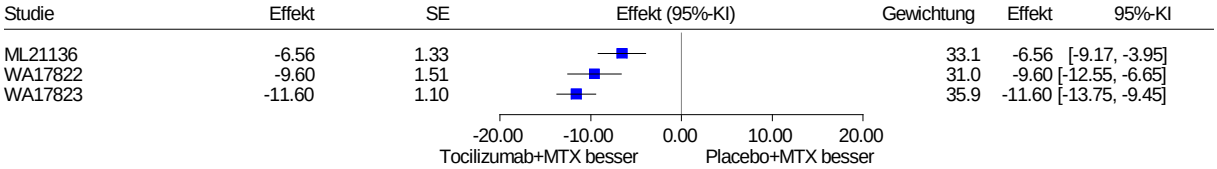
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren

In der Studie WA18062, in der ausschließlich Patienten mit inadäquater Response auf TNF-α-Inhibitoren zu Studieneinschluss untersucht wurden, zeigte sich für die absoluten Änderungen der Anzahl der schmerzhaften Gelenke ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Tocilizumab + MTX. Das Ergebnis beruhte auf einer Studie mit einem endpunktbezogen hohen Verzerrungspotenzial. Hieraus würde sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen von Tocilizumab ergeben.

Das hohe Verzerrungspotenzial dieser Studie war ebenfalls ausschließlich darauf zurückzuführen, dass in der Placebo + MTX-Gruppe deutlich mehr Patienten eine Therapieanpassung erhalten hatten als in der Tocilizumab + MTX-Gruppe. Somit war auch für diese Studie eine Sensitivitätsanalyse angezeigt, wie in Abschnitt 4.4.3 beschrieben. Diese Analyse ergab eine mittlere absolute Änderung für die Placebo + MTX-Gruppe von −0,5. Hieraus berechnete sich eine Mittelwertdifferenz [95 %-KI] von −14,13 [−17,83; −10,43] (p-Wert < 0,001). Der Effekt der Studie wurden daher als robust eingestuft.

Hieraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Tocilizumab hinsichtlich schmerzhafter Gelenke für die Population mit vorheriger inadäquater Response auf TNF-α-Inhibitoren.

Tocilizumab + MTX vs. Placebo + MTX
Schmerzhafte Gelenke (Differenz der absoluten Änderungen)
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

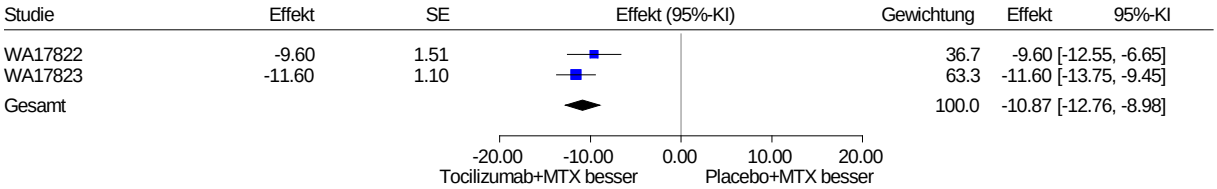


Heterogenität: Q=8.55, df=2, p=0.014, I²=76.6%

Abbildung 120: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte Gelenke (Tocilizumab)

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, SE: Standardfehler, vs: versus

Tocilizumab + MTX vs. Placebo + MTX
Schmerzhafte Gelenke (Differenz der absoluten Änderungen)
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

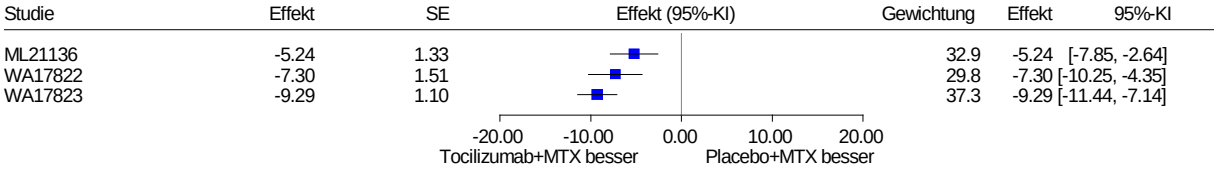


Heterogenität: Q=1.15, df=1, p=0.283, I²=13.3%
Gesamteffekt: Z Score=-11.27, p<0.001, Tau=0.515

Abbildung 121: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte Gelenke – ohne Studie ML21136 (Tocilizumab)

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, SE: Standardfehler, vs: versus

Tocilizumab + MTX vs. Placebo + MTX
Schmerzhafte Gelenke (Differenz der absoluten Änderungen)
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: Q=5.57, df=2, p=0.062, I²=64.1%

Abbildung 122: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte Gelenke (Tocilizumab) – Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses aufgrund bedeutsamer Unterschiede in Anteilen an Patienten mit Therapieanpassung in den Studien ML21136, WA17822 und WA17823

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, SE: Standardfehler, vs: versus

Ergebnisse zu geschwollenen Gelenken

In Tabelle 312 sind die Ergebnisse zu den absoluten Änderungen der Anzahl der geschwollenen Gelenke dargestellt.

Tabelle 312: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – geschwollene Gelenke (Tocilizumab)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studienende MW (SD)**	**Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b, c] **MW (SD)**	**Gruppen-unterschied Mittelwert-differenz [95 %-KI]**[b, d]**; p-Wert**
mehrheitlich ohne Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren					
ML21136 (ROSE)[e] *(24 Wochen)*					
Tocilizumab + MTX	*409*	*19,74 (12,40)*	*10,13 (12,17)*	*−9,60 (11,72)*	*−6,38 [−8,35; −4,42]*[f]*; < 0,001*
Placebo + MTX	*205*	*19,94 (12,09)*	*16,62 (15,66)*	*−3,32 (15,71)*	
WA17822 (OPTION)[e] (24 Wochen)					
Tocilizumab + MTX	205	19,5 *(11,28)*	*7,7 (9,06)*	*−11,8 (11,49)*	−6,2 [−8,1; −4,2][g]*; < 0,001*
Placebo + MTX	204	20,7 *(11,73)*	*15,0 (12,45)*	*−5,8 (11,65)*	
WA17823 (LITHE)[e] *(52 Wochen)*					
Tocilizumab + MTX	*397*	*17,3 (9,48)*	*7,0 (9,33)*	*−10,2 (10,65)*	*−7,8 [−9,2; −6,3]*[g]*; < 0,001*
Placebo + MTX	*391*	*16,6 (9,23)*	*14,1 (12,36)*	*−2,5 (11,07)*	
WA18063 (TOWARD) (24 Wochen)			Endpunkt nicht untersucht		
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren					
WA18062 (RADIATE)[e] (24 Wochen)					
Tocilizumab + MTX	170	18,9 *(10,91)*	*10,8 (10,68)*	*−8,1*[h] *(12,18)*	*−7,2 [−9,9; −4,5]*[g]*;* < 0,001
Placebo + MTX	157	18,9 *(11,14)*	*17,9 (13,14)*	*−1,1*[h] *(11,12)*	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: LOCF-Auswertung der ITT-Population.
c: Negative Änderung bedeutet Verbesserung. Die Ergebnisse aus Studien, in denen positive Änderung als Verbesserung beschrieben wird, sind angepasst (Vorzeichen geändert).
d: Negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Tocilizumab + MTX.
e: basierend auf 66 Joint-count
f: Ergebnis aus ANCOVA, adjustiert nach Baseline-Werten
g: Ergebnis aus ANCOVA, adjustiert nach Studienzentrum.
h: laut Angaben in Publikation [215]: −7,8 vs. −0,5

ANCOVA: Kovarianzanalyse, ITT: Intention-to-Treat, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standard-abweichung, TNF: Tumornekrosefaktor

Mehrheitlich ohne Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren

Abbildung 123 zeigt die Meta-Analyse der Ergebnisse zu den absoluten Änderungen der Anzahl der geschwollenen Gelenke aus den 3 Studien, in denen die Patienten nicht mehrheitlich mit TNF-α-Inhibitoren vorbehandelt waren. Es zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Tocilizumab + MTX. Alle 3 Studien hatten endpunktbezogen ein hohes Verzerrungspotenzial. Hieraus würde sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Tocilizumab ergeben.

Das hohe Verzerrungspotenzial war für alle 3 Studien ausschließlich darauf zurückzuführen, dass in der Placebo + MTX-Gruppe deutlich mehr Patienten eine Therapieanpassung erhalten hatten als in der Tocilizumab + MTX-Gruppe. Somit waren für diese Studien Sensitivitätsanalysen angezeigt, wie in Abschnitt 4.4.3 beschrieben. Abbildung 124 zeigt das Ergebnis dieser Sensitivitätsanalysen. Es zeigte sich weiterhin ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Tocilizumab + MTX. Der Effekt wurde daher insgesamt als robust eingestuft.

Hieraus ergibt sich ein Beleg für einen Nutzen von Tocilizumab hinsichtlich geschwollener Gelenke für eine mehrheitlich nicht mit TNF-α-Inhibitoren vorbehandelte Population.

Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren

In der Studie WA18062, in der ausschließlich Patienten mit inadäquater Response auf TNF-α-Inhibitoren zu Studieneinschluss untersucht wurden, zeigte sich für die absoluten Änderungen der Anzahl der geschwollenen Gelenke ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Tocilizumab + MTX. Das Ergebnis beruhte auf einer Studie mit einem endpunktbezogen hohen Verzerrungspotenzial. Hieraus würde sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen von Tocilizumab ergeben.

Das hohe Verzerrungspotenzial dieser Studie war ebenfalls ausschließlich darauf zurückzuführen, dass in der Placebo + MTX-Gruppe deutlich mehr Patienten eine Therapieanpassung erhalten hatten als in der Tocilizumab + MTX-Gruppe. Somit war auch für diese Studie eine Sensitivitätsanalyse angezeigt, wie in Abschnitt 4.4.3 beschrieben. Diese Analyse ergab eine mittlere absolute Änderung für die Placebo + MTX-Gruppe von −1,5. Hieraus berechnete sich eine Mittelwertdifferenz [95 %-KI] von −6.53 [−9,23; −3,83] (p-Wert < 0,001). Der Effekt der Studie wurden daher als robust eingestuft.

Hieraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Tocilizumab hinsichtlich geschwollener Gelenke für die Population mit vorheriger inadäquater Response auf TNF-α-Inhibitoren.

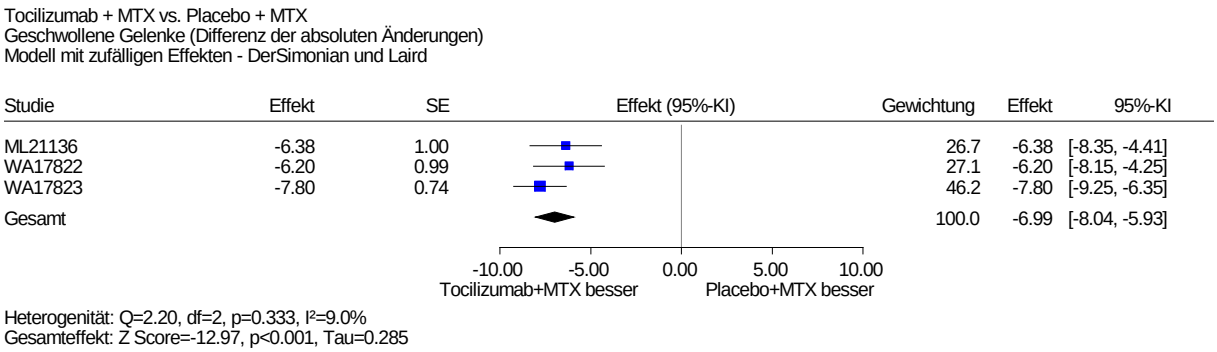


Abbildung 123: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – geschwollene Gelenke (Tocilizumab)

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, SE: Standardfehler, vs: versus

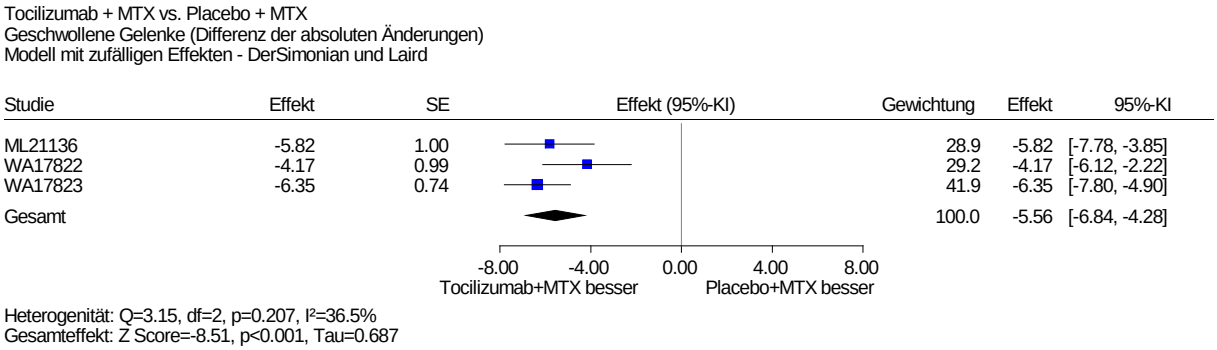


Abbildung 124: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – geschwollene Gelenke (Tocilizumab) – Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses aufgrund bedeutsamer Unterschiede in Anteilen an Patienten mit Therapieanpassung in den Studien ML21136, WA17822 und WA17823

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, SE: Standardfehler, vs: versus

5.10.2.2.2 Schmerz

Aus 4 von 5 Studien lagen Ergebnisse zum Schmerz für die relevante Studienpopulation vor. Änderungen wurden als absolute Änderungen des Schmerzes im Vergleich zu Studienbeginn ausgewertet. Die Patienten hatten den Schmerz jeweils mittels einer visuellen Analogskala beurteilt (siehe Anhang E).

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Schmerz

Tabelle 313 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den absoluten Änderungen auf der VAS zum Schmerz auf Endpunktebene. Für alle 4 Studien wurde auf Endpunktebene für die Ergebnisse ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. So hatten jeweils bedeutsam mehr Patienten in der Placebo + MTX-Gruppe eine Therapieanpassung erhalten als unter Tocilizumab + MTX. Wegen des hohen Unterschiedes und der Verwendung

von LOCF als Ersetzungsverfahren war ein verzerrender Einfluss auf den geschätzten Behandlungseffekt möglich. Für die Studie ML21136 wurden in die Analyse für den Endpunkt Schmerz weniger als 70 % der in der Analyse zu berücksichtigenden Patienten einbezogen.

Tabelle 313: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz (Tocilizumab)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
mehrheitlich ohne Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren						
ML21136 (ROSE)	niedrig	ja	nein[a]	ja	ja	hoch[a]
WA17822 (OPTION)	niedrig	ja	nein[b]	ja	ja	hoch[b]
WA17823 (LITHE)	niedrig	ja	nein[c]	ja	ja	hoch[c]
WA18063 (TOWARD)	Endpunkt nicht untersucht					
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren						
WA18062 (RADIATE)	niedrig	ja	nein[d]	ja	ja	hoch[d]

a: Anteil nicht berücksichtigter Patienten in der Analyse ≥ 30 %
b: Bezogen auf die Gesamtpopulation: bedeutsamer Gruppenunterschied hinsichtlich Patienten mit Therapieanpassung (Prüfintervention: 9,3 %, Kontrolle: 33,3 %; Gruppenunterschied: 24,0 Prozentpunkte).
c: Bezogen auf die Gesamtpopulation: bedeutsamer Gruppenunterschied hinsichtlich Patienten mit Therapieanpassung (Prüfintervention: 15 %, Kontrolle: 50 %; Gruppenunterschied: 35 Prozentpunkte).
d: Bezogen auf die Gesamtpopulation: bedeutsamer Gruppenunterschied hinsichtlich Patienten mit Therapieanpassung (Prüfintervention: 11,4 %, Kontrolle: 41,3 %; Gruppenunterschied: 29,9 Prozentpunkte).
ITT: Intention-to-Treat, TNF: Tumornekrosefaktor

Ergebnisse zum Schmerz

In Tabelle 314 sind die Ergebnisse zu den absoluten Änderungen auf der VAS zum Schmerz dargestellt.

Tabelle 314: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz – VAS 100 mm (Tocilizumab)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studienende MW (SD)**[b]	**Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b, c] **MW (SD)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[b, d]**; p-Wert**
mehrheitlich ohne Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren					
ML21136 (ROSE) (24 Wochen)					
Tocilizumab + MTX	*282*		im vorliegenden Bericht nicht dargestellt[e]		
Placebo+ MTX	*116*				
WA17822 (OPTION) (24 Wochen)					
Tocilizumab+ MTX	*205*	*59,9 (22,44)*	*34,1 (23,84)*	*−25,8 (27,12)*[f]	*−18,7 [−23,6; −13,7]*[g, h]*; < 0,001*
Placebo+ MTX	*204*	*57,3 (22,15)*	*50,1 (24,37)*	*−7,3 (24,68)*[f]	
WA17823 (LITHE) *(52 Wochen)*					
Tocilizumab+ MTX	*394*	*55,7 (22,34)*	*33,9 (23,53)*	*−21,6 (26,50)*	*−17,1 [−20,8; −13,4]*[i]*; < 0,001*
Placebo+ MTX	*386*	*55,3 (22,07)*	*50,7 (25,29)*	*−4,5 (25,46)*	
WA18063 (TOWARD) (24 Wochen)			Endpunkt nicht untersucht		
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren					
WA18062 (RADIATE) (24 Wochen)					
Tocilizumab+ MTX	170	64,7 *(20,56)*	*40,0 (27,21)*	*−24,7 (29,31)*	−19,3 [−26,1; −12,6][g]; < 0,001
Placebo+ MTX	154	64,1 *(21,84)*	*59,0 (23,89)*	*−5,3 (25,54)*	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: Wenn nicht anders angegeben, LOCF-Auswertung der ITT-Population.
c: Negative Änderung bedeutet Verbesserung. Die Ergebnisse aus Studien, in denen positive Änderung als Verbesserung beschrieben wird, sind angepasst (Vorzeichen geändert).
d: Negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Tocilizumab + MTX.
e: Nur Analyse ohne Ersetzung der fehlenden Werte vorhanden. Da der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten > 30 % war, werden die Daten nicht dargestellt.
f: Angaben in Vollpublikation: −29,8 vs. −14 (ohne Angabe von SDs) [212]
g: Ergebnis aus ANOVA, adjustiert nach Studienzentrum.
h: Angaben in Vollpublikation: −15,8 [−21,7; −9,9], <0,001 [212]
i: Ergebnis aus ANOVA, adjustiert nach Ort des Studienzentrums (geografische Region).

ANOVA: Varianzanalyse, ITT: Intention-to-Treat, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, TNF: Tumornekrosefaktor, VAS: visuelle Analogskala

Mehrheitlich ohne Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren

Die Ergebnisse zu den absoluten Änderungen auf der VAS zum Schmerz der Studie ML21136 wurden aufgrund des hohen Anteils nicht berücksichtigter Patienten in der Analyse weder in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt noch in Tabelle 314 dargestellt.

Abbildung 125 zeigt die Meta-Analyse der Ergebnisse aus den verbleibenden 2 Studien, in denen die Patienten nicht mehrheitlich mit TNF-α-Inhibitoren vorbehandelt waren, zu den Änderungen auf der VAS zum Schmerz. Es zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Tocilizumab + MTX. Da keine skalenspezifisch validierten bzw. etablierten Relevanzkriterien für den Gruppenunterschied oder keine Responderanalysen zu einer validierten bzw. etablierten MID vorlagen, wurde auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) für die Relevanzbewertung zurückgegriffen (siehe Abbildung 126). Das 95 %-KI der SMD lag vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von −0,2. Es wurde daher davon ausgegangen, dass der Effekt nicht in einem sicher irrelevanten Bereich lag. Beide Studien hatten endpunktbezogen ein hohes Verzerrungspotenzial. Hieraus würde sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Tocilizumab ergeben.

Das hohe Verzerrungspotenzial beider Studien war ausschließlich darauf zurückzuführen, dass in der Placebo + MTX-Gruppe deutlich mehr Patienten eine Therapieanpassung erhalten hatten als in der Tocilizumab + MTX-Gruppe. Somit waren für diese Studien Sensitivitätsanalysen angezeigt, wie in Abschnitt 4.4.3 beschrieben. Abbildung 127 zeigt das Ergebnis dieser Sensitivitätsanalysen. Bei Betrachtung der SMD in Form von Hedges' g für die Relevanzbewertung zeigte sich, dass das 95 %-KI der SMD des Gesamtschätzers vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von −0,2 lag. Der Effekt wurde daher insgesamt als robust eingestuft.

Hieraus ergibt sich ein Beleg für einen Nutzen von Tocilizumab hinsichtlich Schmerz für eine mehrheitlich nicht mit TNF-α-Inhibitoren vorbehandelte Population.

Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren

In der Studie WA18062, in der ausschließlich Patienten mit inadäquater Response auf TNF-α-Inhibitoren zu Studieneinschluss untersucht wurden, zeigte sich für die absoluten Änderungen auf der VAS zum Schmerz ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Tocilizumab + MTX. Da keine skalenspezifisch validierten bzw. etablierten Relevanzkriterien für den Gruppenunterschied oder keine Responderanalysen zu einer validierten bzw. etablierten MID vorlagen, wurde ebenfalls auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) für die Relevanzbewertung zurückgegriffen. Es zeigte sich eine SMD [95 %-KI] von −0,62 [−0,85; −0,40]. Das 95 %-KI der SMD lag vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von −0,2. Es wurde daher davon ausgegangen, dass der Effekt nicht in einem sicher irrelevanten Bereich lag. Das Ergebnis beruhte auf einer Studie mit einem endpunktbezogen hohen Verzerrungspotenzial. Hieraus würde sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen von Tocilizumab ergeben.

Das hohe Verzerrungspotenzial dieser Studie war ebenfalls ausschließlich darauf zurückzuführen, dass in der Placebo + MTX-Gruppe deutlich mehr Patienten eine Therapieanpassung erhalten hatten als in der Tocilizumab + MTX-Gruppe. Somit war auch hier eine Sensitivitätsanalyse angezeigt, wie in Abschnitt 4.4.3 beschrieben. Bezogen auf die Relevanzbewertung zeigte sich eine SMD [95 %-KI] von −0,55 [−0,77; −0,33]. Das 95 %-KI der SMD lag vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von −0,2. Der Effekt dieser Studie wurde daher als robust eingestuft.

Hieraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Tocilizumab hinsichtlich Schmerz für die Population mit vorheriger inadäquater Response auf TNF-α-Inhibitoren.

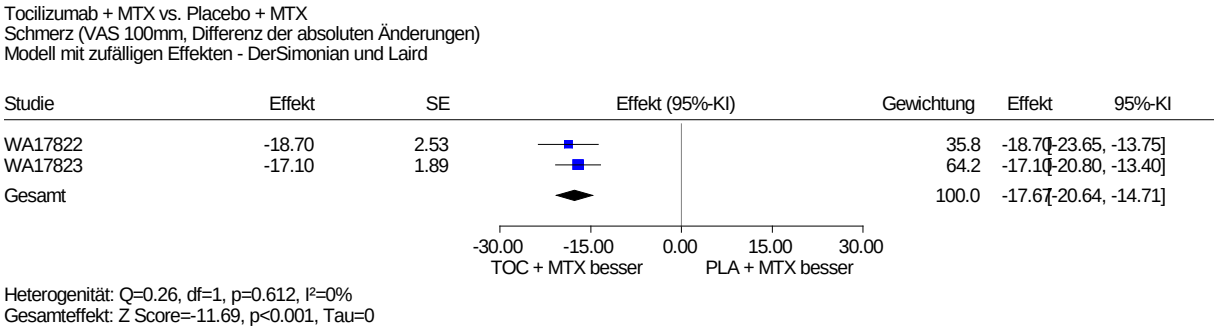


Abbildung 125: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz – VAS 100 mm (Tocilizumab)

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, PLA: Placebo, SE: Standardfehler, TOC: Tocilizumab, VAS: visuelle Analogskala, vs: versus

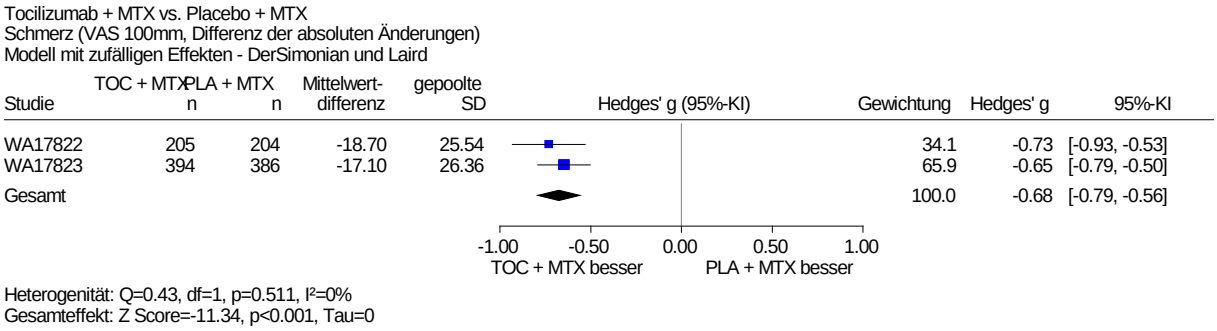


Abbildung 126: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz – VAS 100 mm (Tocilizumab)

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten in der Auswertung, PLA: Placebo, TOC: Tocilizumab, SD: Standardabweichung, VAS: visuelle Analogskala, vs: versus

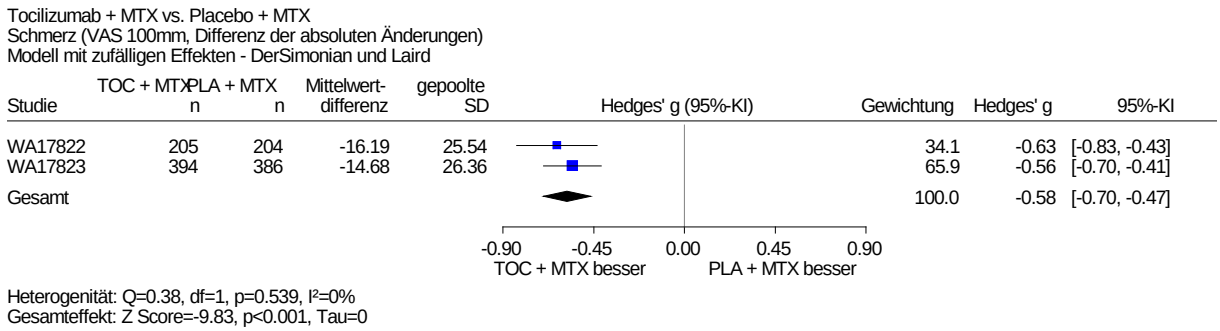


Abbildung 127: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz – VAS 100 mm (Tocilizumab) – Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses aufgrund bedeutsamer Unterschiede in den Anteilen an Patienten mit Therapieanpassung in Studien WA17822 und WA17823

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten in der Auswertung, PLA: Placebo, TOC: Tocilizumab, SD: Standardabweichung, VAS: visuelle Analogskala, vs: versus

5.10.2.2.3 Globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten

Aus 4 von 5 Studien lagen Ergebnisse zur globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten für die relevante Studienpopulation vor. Änderungen wurden als absolute Änderungen des Schmerzes im Vergleich zu Studienbeginn ausgewertet. Die Patienten hatten die Krankheitsaktivität globale mittels einer visuellen Analogskala eingeschätzt (siehe Anhang E).

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten

Tabelle 315 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den absoluten Änderungen auf der VAS zur globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten auf Endpunktebene. Für alle 4 Studien wurde auf Endpunktebene für die Ergebnisse ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. In den Studien WA17822, WA17823 und WA18062 hatten jeweils bedeutsam mehr Patienten in der Placebo + MTX-Gruppe eine Therapieanpassung erhalten als unter Tocilizumab + MTX. Wegen des hohen Unterschiedes und der Verwendung von LOCF als Ersetzungsverfahren war ein verzerrender Einfluss auf den geschätzten Behandlungseffekt möglich. In der Studie ML21136 wurden in die Analyse für den Endpunkt der globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten < 70 % der in der Analyse zu berücksichtigenden Patienten einbezogen.

Tabelle 315: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (Tocilizumab)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
mehrheitlich ohne Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren						
ML21136 (ROSE)	niedrig	ja	nein[a]	ja	ja	hoch[a]
WA17822 (OPTION)	niedrig	ja	nein[b]	ja	ja	hoch[b]
WA17823 (LITHE)	niedrig	ja	nein[c]	ja	ja	hoch[c]
WA18063 (TOWARD)	Endpunkt nicht untersucht					
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren						
WA18062 (RADIATE)	niedrig	ja	nein[d]	ja	ja	hoch[d]

a: Anteil nicht berücksichtigter Patienten in der Analyse ≥ 30 %
b: Bezogen auf die Gesamtpopulation: bedeutsamer Gruppenunterschied hinsichtlich Patienten mit Therapieanpassung (Prüfintervention: 9,3 %, Kontrolle: 33,3 %; Gruppenunterschied: 24,0 Prozentpunkte).
c: Bezogen auf die Gesamtpopulation: bedeutsamer Gruppenunterschied hinsichtlich Patienten mit Therapieanpassung (Prüfintervention: 15 %, Kontrolle: 50 %; Gruppenunterschied: 35 Prozentpunkte).
d: Bezogen auf die Gesamtpopulation: bedeutsamer Gruppenunterschied hinsichtlich Patienten mit Therapieanpassung (Prüfintervention: 11,4 %, Kontrolle: 41,3 %; Gruppenunterschied: 29,9 Prozentpunkte).
ITT: Intention-to-Treat, TNF: Tumornekrosefaktor

Ergebnisse zur globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten

In Tabelle 316 sind die Ergebnisse zu den absoluten Änderungen auf der VAS zur globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten dargestellt.

Tabelle 316: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten – VAS 100 mm (Tocilizumab)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studienbeginn MW (SD)**	**Wert zum Studienende MW (SD)**[b]	**Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b, c] **MW (SD)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[c, b, d]**; p-Wert**
mehrheitlich ohne Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren					
ML21136 (ROSE) (24 Wochen)					
Tocilizumab + MTX	*116*	Im vorliegenden Bericht nicht dargestellt[e]			
Placebo + MTX	*282*				
WA17822 (OPTION) (24 Wochen)					
Tocilizumab + MTX	*205*	*64,8 (22,15)*	*35,6 (24,87)*	*−29,3 (28,80)*	*−19,3 [−24,4; −14,2]*[f]*; < 0,001*
Placebo + MTX	*204*	*63,6 (21,82)*	*53,2 (24,29)*	*−10,4 (24,57)*	
WA17823 (LITHE) *(52 Wochen)*			Im vorliegenden Bericht nicht dargestellt[e]		
Tocilizumab + MTX	*394*	*62,7 (22,49)*		*−25,3 (26,83)*	*−16,3 [−20,1; −12,5]*[g]*; < 0,001*
Placebo + MTX	*386*	*63,1 (23,36)*		*−9,0 (26,49)*	
WA18063 (TOWARD) (24 Wochen)	Endpunkt nicht untersucht				
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren					
WA18062 (RADIATE) (24 Wochen)					
Tocilizumab + MTX	*170*	*70,2 (19,98)*	*43,6 (28,60)*	*−26,7 (30,51)*	*−18,3 [−25,1; −11,4]*[f]*; < 0,001*
Placebo + MTX	*154*	*70,9 (21,07)*	*62,9 (23,49)*	*−8,2 (24,30)*	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: Wenn nicht anders angegeben, LOCF-Auswertung der ITT-Population.
c: Negative Änderung bedeutet Verbesserung. Die Ergebnisse aus Studien, in denen positive Änderung als Verbesserung beschrieben wird, sind angepasst (Vorzeichen geändert).
d: Negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Tocilizumab + MTX.
e: Nur Analyse ohne Ersetzung der fehlenden Werte vorhanden. Da der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten > 30 % war, werden die Daten nicht dargestellt.
f: Ergebnis aus ANOVA, adjustiert nach Studienzentrum.
g: Ergebnis aus ANOVA, adjustiert nach Ort des Studienzentrums (geografische Region).
ANOVA: Varianzanalyse, ITT: Intention-to-Treat, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, TNF: Tumornekrosefaktor, VAS: visuelle Analogskala

Mehrheitlich ohne Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren

Die Ergebnisse zu den absoluten Änderungen auf der VAS zur globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten der Studie ML21136 wurden aufgrund des hohen

Anteils Patienten, der in der Analyse nicht berücksichtigt wurde, aus der vorliegenden Nutzenbewertung ausgeschlossen und auch nicht in der Tabelle 316 dargestellt.

Abbildung 128 zeigt die Meta-Analyse der Ergebnisse aus den anderen Studien, in denen die Patienten nicht mehrheitlich mit TNF-α-Inhibitoren vorbehandelt waren, zu den Änderungen auf der VAS zur globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten. Es zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Tocilizumab + MTX. Da keine skalenspezifisch validierten bzw. etablierten Relevanzkriterien für den Gruppenunterschied oder keine Responderanalysen zu einer validierten bzw. etablierten MID vorlagen, wurde auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) für die Relevanzbewertung zurückgegriffen (siehe Abbildung 129). Das 95 %-KI der SMD lag vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von −0,2. Es wurde daher davon ausgegangen werden, dass der Effekt nicht in einem sicher irrelevanten Bereich lag. Alle Studien hatten endpunktbezogen ein hohes Verzerrungspotenzial. Hieraus würde sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Tocilizumab ergeben.

Das hohe Verzerrungspotenzial beider Studien war ausschließlich darauf zurückzuführen, dass in der Placebo + MTX-Gruppe deutlich mehr Patienten eine Therapieanpassung erhalten hatten als in der Tocilizumab + MTX-Gruppe. Somit waren für diese Studien Sensitivitätsanalysen angezeigt, wie in Abschnitt 4.4.3 beschrieben. Abbildung 130 zeigt das Ergebnis dieser Sensitivitätsanalysen. Hier zeigte sich eine bedeutsame Heterogenität ($p < 0,2$), sodass kein gemeinsamer Schätzer berechnet wurde. Ein möglicher erklärender Faktor für die Heterogenität konnte nicht identifiziert werden. Bei Betrachtung der SMD in Form von Hedges' g für die Relevanzbewertung zeigte sich für die Einzelstudien, dass das 95 %-KI der SMD jeweils vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von −0,2 lag. Der Effekt wurde daher insgesamt als robust eingestuft.

Hieraus ergibt sich ein Beleg für einen Nutzen von Tocilizumab hinsichtlich der globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten für eine mehrheitlich nicht mit TNF-α-Inhibitoren vorbehandelte Population.

Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren

In der Studie WA18062, in der ausschließlich Patienten mit inadäquater Response auf TNF-α-Inhibitoren zu Studieneinschluss untersucht wurden, zeigte sich für die absoluten Änderungen auf der VAS zur globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Tocilizumab + MTX. Da keine skalenspezifisch validierten bzw. etablierten Relevanzkriterien für den Gruppenunterschied oder keine Responderanalysen zu einer validierten bzw. etablierten MID vorlagen, wurde auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) für die Relevanzbewertung zurückgegriffen. Es zeigte sich eine SMD [95 %-KI] von −0,58 [−0,80; −0,36]. Das 95 %-KI der SMD lag vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von −0,2. Es wurde daher davon ausgegangen werden, dass der Effekt nicht in einem sicher irrelevanten Bereich lag. Das Ergebnis beruhte auf einer Studie mit einem endpunktbezogen

hohen Verzerrungspotenzial. Hieraus würde sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen von Tocilizumab ergeben.

Das hohe Verzerrungspotenzial dieser Studie war ebenfalls ausschließlich darauf zurückzuführen, dass in der Placebo + MTX-Gruppe deutlich mehr Patienten eine Therapieanpassung erhalten hatten als in der Tocilizumab + MTX-Gruppe. Somit war auch hier eine Sensitivitätsanalyse angezeigt, wie in Abschnitt 4.4.3 beschrieben. Bezogen auf die Relevanzbewertung zeigte sich eine SMD [95 %-KI] von −0,48 [−0,70; −0,26]. Das 95 %-KI der SMD lag vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von −0,2. Der Effekt dieser Studie wurde daher als robust eingestuft.

Hieraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Tocilizumab hinsichtlich der globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten für die Population mit vorheriger inadäquater Response auf TNF-α-Inhibitoren.

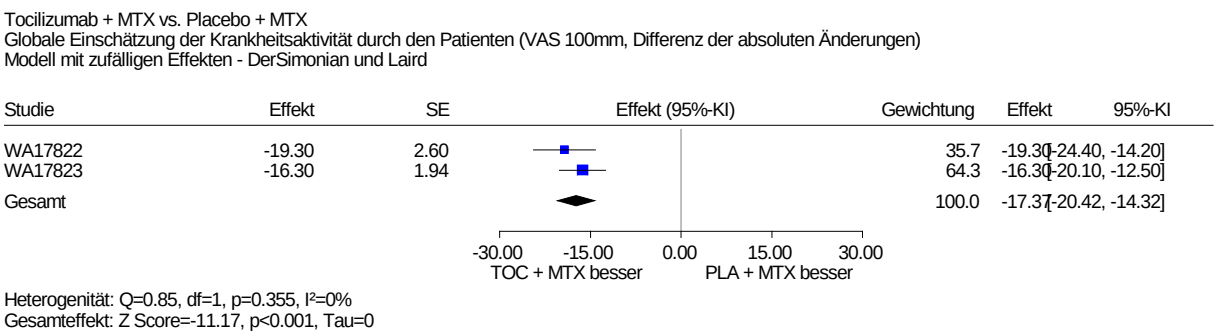


Abbildung 128: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten – VAS 100 mm (Tocilizumab)

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, PLA: Placebo, SE: Standardfehler, TOC: Tocilizumab, VAS: visuelle Analogskala, vs: versus

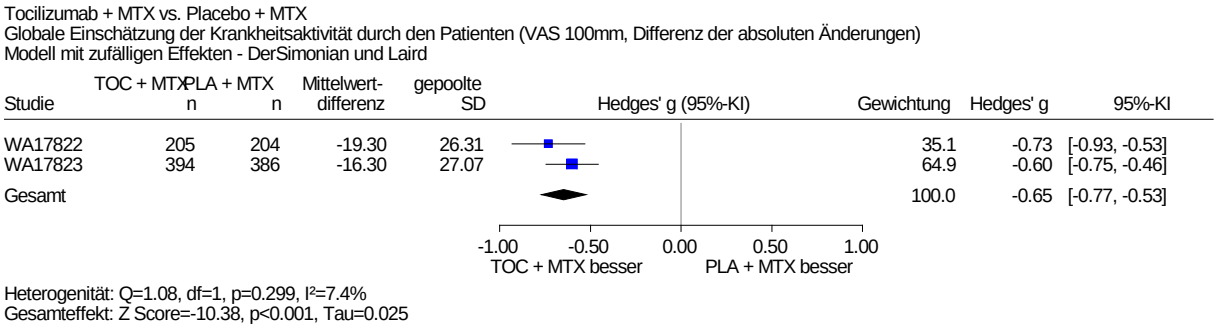


Abbildung 129: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten – VAS 100 mm (Tocilizumab)

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten in der Auswertung, PLA: Placebo, SD: Standardabweichung, TOC: Tocilizumab, VAS: visuelle Analogskala, vs: versus

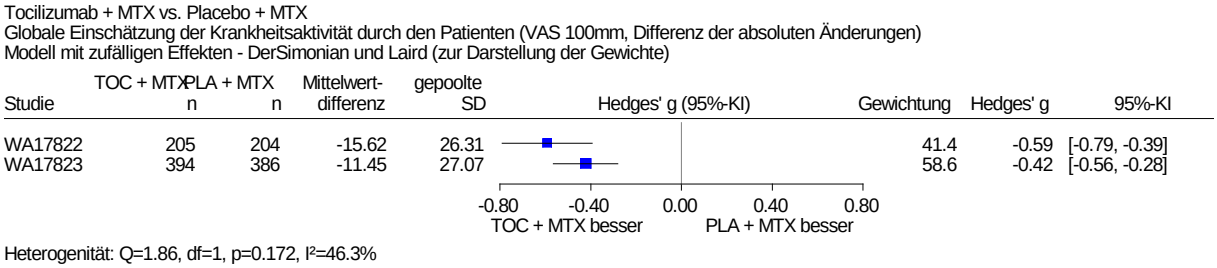


Abbildung 130: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten – VAS 100 mm (Tocilizumab) – Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses aufgrund bedeutsamer Unterschiede in Anteilen an Patienten mit Therapieanpassung in den Studien WA17822 und WA17823

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten in der Auswertung, PLA: Placebo, SD: Standardabweichung, TOC: Tocilizumab, VAS: visuelle Analogskala, vs: versus

5.10.2.2.4 Einschätzung der allgemeinen Gesundheit durch den Patienten

Die Einschätzung der allgemeinen Gesundheit durch den Patienten wurde in den für den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studien zu Tocilizumab + MTX nicht untersucht.

5.10.2.2.5 Morgensteifigkeit

Nur aus einer von 5 Studien lagen Ergebnisse zur Dauer der Morgensteifigkeit vor.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Morgensteifigkeit

Tabelle 317 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene zur Dauer der Morgensteifigkeit. Für die Studie WA17823 wurde auf Endpunktebene für die Ergebnisse ein

hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. Dies war auf einen Anteil von 76,5 % nicht berücksichtigter Patienten in der Analyse zurückzuführen.

Tabelle 317: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Dauer der Morgensteifigkeit (Tocilizumab)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
mehrheitlich ohne Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren						
ML21136 (ROSE)	Endpunkt nicht untersucht					
WA17822 (OPTION)	Endpunkt nicht untersucht					
WA17823 (LITHE)	niedrig	ja	nein[a]	ja	ja	hoch[a]
WA18063 (TOWARD)	Endpunkt nicht untersucht					
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren						
WA18062 (RADIATE)	Endpunkt nicht untersucht					

a: Anteil nicht berücksichtigter Patienten in der Analyse ≥ 30 %
ITT: Intention-to-Treat, TNF: Tumornekrosefaktor

Ergebnisse zur Morgensteifigkeit

Für die Dauer der Morgensteifigkeit in Minuten lagen aus der Studie WA17823 Werte zu Studienende vor. Der hohe Anteil nicht berücksichtigter Patienten in der Analyse führte dazu, dass die Ergebnisse dieser Studie nicht in die vorliegende Nutzenbewertung einbezogen und nicht dargestellt wurden.

Hieraus ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen von Tocilizumab hinsichtlich der Dauer der Morgensteifigkeit.

5.10.2.2.6 Fatigue

Aus 4 von 5 Studien lagen Ergebnisse zur Fatigue für die relevante Studienpopulation vor. Änderungen wurden als absolute Änderungen der Fatigue im Vergleich zu Studienbeginn ausgewertet. Zur Erhebung der Fatigue wurde in den Studien das Instrument FACIT-F eingesetzt (siehe Anhang E).

Aus der Studie WA17823 lag zudem eine Responderanalyse zu einer als validiert beschriebenen MID von 5 vor. Zur Validierung wurde im Studienbericht auf die Arbeit von Cella et al. [218] verwiesen. Da die Validität dieses Kriteriums nicht nachvollzogen werden

konnte, wurden ausschließlich die Ergebnisse zur Änderung der Fatigue in die vorliegende Nutzenbewertung einbezogen.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Fatigue

Tabelle 318 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den absoluten Änderungen auf dem FACIT-F auf Endpunktebene. Für alle 4 Studien wurde auf Endpunktebene für die Ergebnisse ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. In den Studien WA17822, WA17823 und WA18062 hatten jeweils bedeutsam mehr Patienten in der Placebo + MTX-Gruppe eine Therapieanpassung erhalten als unter Tocilizumab + MTX. Wegen des hohen Unterschiedes und der Verwendung von LOCF als Ersetzungsverfahren war ein verzerrender Einfluss auf den geschätzten Behandlungseffekt möglich. Für die Studie ML21136 wurden in die Analyse für den Endpunkt Fatigue < 70 % der in der Analyse zu berücksichtigenden Patienten einbezogen.

Tabelle 318: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Fatigue (Tocilizumab)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
mehrheitlich ohne Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren						
ML21136 (ROSE)	niedrig	ja	nein[a]	ja	ja	hoch[a]
WA17822 (OPTION)	niedrig	ja	nein[b]	ja	ja	hoch[b]
WA17823 (LITHE)	niedrig	ja	nein[c]	ja	ja	hoch[c]
WA18063 (TOWARD)	Endpunkt nicht untersucht					
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren						
WA18062 (RADIATE)	niedrig	ja	nein[d]	ja	ja	hoch[d]

a: Anteil nicht berücksichtigter Patienten in der Analyse ≥ 30 %
b: Bezogen auf die Gesamtpopulation: bedeutsamer Gruppenunterschied hinsichtlich Patienten mit Therapieanpassung (Prüfintervention: 9,3 %, Kontrolle: 33,3 %; Gruppenunterschied: 24 Prozentpunkte).
c: Bezogen auf die Gesamtpopulation: bedeutsamer Gruppenunterschied hinsichtlich Patienten mit Therapieanpassung (Prüfintervention: 15 %, Kontrolle: 50 %; Gruppenunterschied: 35 Prozentpunkte).
d: Bezogen auf die Gesamtpopulation: bedeutsamer Gruppenunterschied hinsichtlich Patienten mit Therapieanpassung (Prüfintervention: 11,4 %, Kontrolle: 41,3 %; Gruppenunterschied: 29,9 Prozentpunkte).
ITT: Intention-to-Treat, TNF: Tumornekrosefaktor

Ergebnisse zur Fatigue

In Tabelle 319 sind die Ergebnisse zu den absoluten Änderungen auf dem FACIT-F dargestellt.

Tabelle 319: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Fatigue – FACIT-F (Tocilizumab)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studienende**[b] **MW (SD)**	**Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b, c] **MW (SD)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[b, d]**; p-Wert**
mehrheitlich ohne Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren					
ML21136 (ROSE) *(24 Wochen)*					
Tocilizumab + MTX	*283*		im vorliegenden Bericht nicht dargestellt[e]		
Placebo + MTX	*115*				
WA17822 (OPTION) (24 Wochen)					
Tocilizumab + MTX	202	27,7 *(10,61)*	*35,8 (10,67)*	*8,1 (10,90)*	*5,88 [3,91; 7,85]*[f]*;* *< 0,001*[g]
Placebo + MTX	195	26,7 *(11,05)*	*29,3 (12,58)*	*2,7 (8,80)*	
WA17823 (LITHE) *(52 Wochen)*					
Tocilizumab + MTX	*393*	*27,85 (10,51)*	*34,70 (11,04)*	*6,78 (9,46)*	*4,45 [3,06; 5,85]*[h]*;* *< 0,001*
Placebo + MTX	*386*	*27,06 (10,65)*	*29,44 (11,96)*	*2,34 (9,73)*	
WA18063 (TOWARD) (24 Wochen)			Endpunkt nicht untersucht		
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren					
WA18062 (RADIATE) (24 Wochen)					
Tocilizumab + MTX	*167*	*23,4 (11,69)*	*31,3 (12,57)*	*8,1 (10,87)*	*7,19 [4,71; 9,67]*[f]*;* *< 0,001*
Placebo + MTX	*149*	*23.6 (11,11)*	*23,8 (11,67)*	*0,4 (8,74)*	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: Wenn nicht anders angegeben, LOCF-Auswertung der ITT-Population.
c: Positive Änderung bedeutet Verbesserung.
d: Positive Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Tocilizumab + MTX.
e: Nur Analyse ohne Ersetzung der fehlenden Werte vorhanden. Da der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten > 30 % war, werden die Daten nicht dargestellt.
f: Ergebnis aus ANOVA, adjustiert nach Studienzentrum.
g: Angaben in Publikation: 4,6 [2,3; 6,9], p < 0,001, Umgang mit fehlenden Werten in dieser Analyse unklar [212]
h: Ergebnis aus ANOVA, adjustiert nach Ort des Studienzentrums (geografische Region).

ANOVA: Varianzanalyse, FACIT-F: Functional assessment of chronic illness therapy – Fatigue, ITT: Intention-to-Treat, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, TNF: Tumornekrosefaktor

Mehrheitlich ohne Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren

Die Ergebnisse zu den absoluten Änderungen auf dem FACIT-F der Studie ML21136 wurden aufgrund des hohen Anteils Patienten, der in der Analyse der Studie nicht berücksichtigt

wurde, aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen und auch nicht in der Tabelle 319 dargestellt.

Abbildung 131 zeigt die Meta-Analyse der Ergebnisse aus den verbleibenden 2 Studien, in denen die Patienten nicht mehrheitlich mit TNF-α-Inhibitoren vorbehandelt waren, zu den absoluten Änderungen auf dem FACIT-F. Es zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Tocilizumab + MTX. Da keine adäquaten Responderanalysen zu einer validierten bzw. etablierten MID vorlagen, wurde auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) für die Relevanzbewertung zurückgegriffen (siehe Abbildung 132). Das 95 %-KI der SMD lag vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Es wurde daher davon ausgegangen werden, dass der Effekt nicht in einem sicher irrelevanten Bereich lag. Beide hatten endpunktbezogen ein hohes Verzerrungspotenzial. Hieraus würde sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Tocilizumab ergeben.

Das hohe Verzerrungspotenzial beider Studien war ausschließlich darauf zurückzuführen, dass in der Placebo + MTX-Gruppe deutlich mehr Patienten eine Therapieanpassung erhalten hatten als in der Tocilizumab + MTX-Gruppe. Somit waren für diese Studien Sensitivitätsanalysen angezeigt, wie in Abschnitt 4.4.3 beschrieben. Abbildung 133 zeigt das Ergebnis dieser Sensitivitätsanalysen. Bei Betrachtung der SMD in Form von Hedges' g für die Relevanzbewertung zeigte sich, dass das 95 %-KI der SMD des Gesamtschätzers vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2 lag. Der Effekt wurde daher insgesamt als robust eingestuft.

Hieraus ergibt sich ein Beleg für einen Nutzen von Tocilizumab hinsichtlich Fatigue für eine mehrheitlich nicht mit TNF-α-Inhibitoren vorbehandelte Population.

Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren

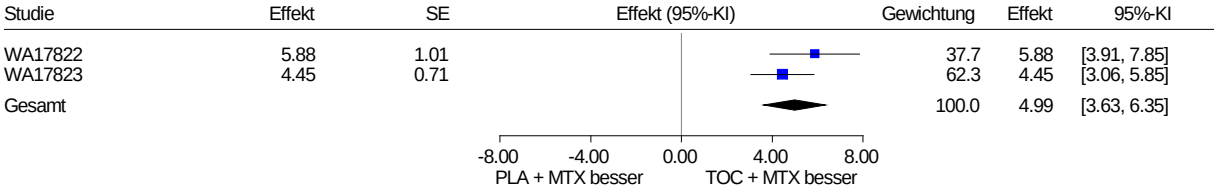
In der Studie WA18062, in der ausschließlich Patienten mit inadäquater Response auf TNF-α-Inhibitoren zum Studieneinschluss untersucht wurden, zeigte sich für die absoluten Änderungen auf dem FACIT-F ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Tocilizumab + MTX. Da hier keine skalenspezifisch validierten bzw. etablierten Relevanzkriterien für den Gruppenunterschied oder keine Responderanalysen zu einer validierten bzw. etablierten MID vorlagen, wurde auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) für die Relevanzbewertung zurückgegriffen. Es zeigte sich eine SMD [95 %-KI] von 0,64 [0,41; 0,87]. Das 95 %-KI der SMD lag vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Es wurde daher davon ausgegangen, dass der Effekt nicht in einem sicher irrelevanten Bereich lag. Das Ergebnis beruhte auf einer Studie mit einem endpunktbezogen hohen Verzerrungspotenzial. Hieraus würde sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen von Tocilizumab ergeben.

Das hohe Verzerrungspotenzial dieser Studie war ebenfalls ausschließlich darauf zurückzuführen, dass in der Placebo + MTX-Gruppe deutlich mehr Patienten eine

Therapieanpassung erhalten hatten als in der Tocilizumab + MTX-Gruppe. Somit war auch hier eine Sensitivitätsanalyse angezeigt, wie in Abschnitt 4.4.3 beschrieben. Nach diesem Ansatz würde jedoch ein größerer Effekt als der berichtete Gruppenunterschied (siehe Tabelle 319) für das Sensitivitätsszenario wie in Abschnitt 4.4.3 beschrieben resultieren. Damit wäre das Szenario aber nicht konservativer hinsichtlich des Effekts. Das wurde darauf zurückgeführt, dass der berichtete Gruppenunterschied Resultat einer adjustierten Analyse ist. Daher wurde vom in Abschnitt 4.4.3 beschriebenen Vorgehen zur Durchführung einer Sensitivitätsanalyse abgewichen. Es wurde zunächst der unadjustierte Effektschätzer als Differenz der Änderungen in den Behandlungsgruppen im Vergleich zu Studienbeginn berechnet. Auf dieser Basis wurde ein Effektschätzer unter den Annahmen der Sensitivitätsanalyse bestimmt. Die Differenz dieser beiden Schätzer wurde als Größe der möglichen Verzerrung angesehen. Dieser Betrag wurde dann vom berichteten adjustierten Gruppenunterschied subtrahiert. Hieraus ergab sich dann eine SMD [95 %-KI] von 0,62 [0,40; 0,85]. Das 95 %-KI der SMD lag vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Der Effekt dieser Studie wurde daher als robust eingestuft.

Hieraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Tocilizumab hinsichtlich Fatigue für die Population mit vorheriger inadäquater Response auf TNF-α-Inhibitoren.

Tocilizumab + MTX vs. Placebo + MTX
Fatigue (FACIT, Differenz der absoluten Änderungen)
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: Q=1.35, df=1, p=0.246, I²=25.8%
Gesamteffekt: Z Score=7.20, p<0.001, Tau=0.514

Abbildung 131: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Fatigue – FACIT-F (Tocilizumab)

FACIT-F: Functional assessment of chronic illness therapy – Fatigue, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, PLA: Placebo, TOC: Tocilizumab, SE: Standardfehler, vs: versus

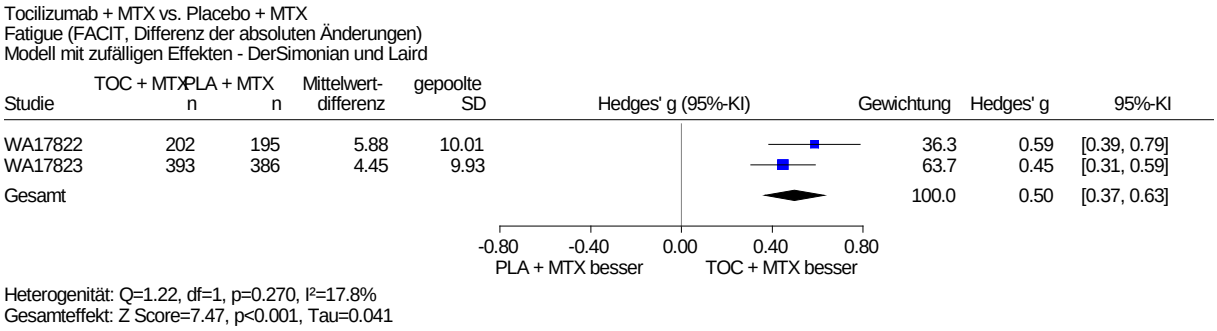


Abbildung 132: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Fatigue – FACIT-F (Tocilizumab)

FACIT-F: Functional assessment of chronic illness therapy – Fatigue, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten in der Auswertung, PLA: Placebo, TOC: Tocilizumab, SD: Standardabweichung, vs: versus

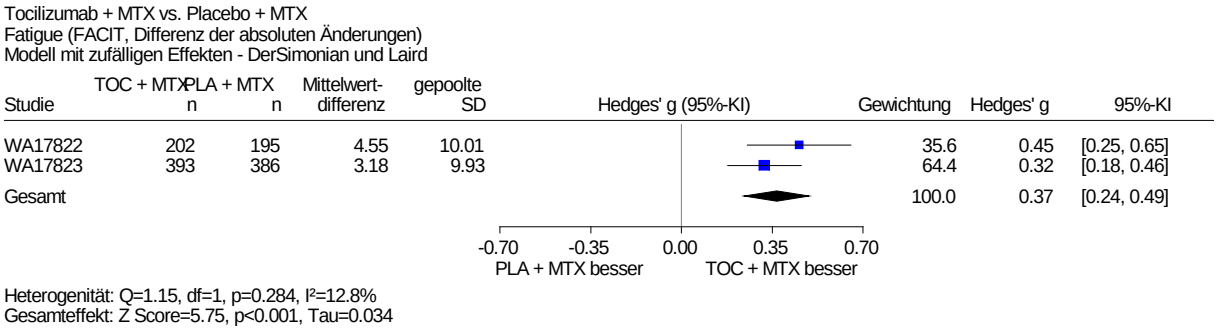


Abbildung 133: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Fatigue – FACIT-F (Tocilizumab) – Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses aufgrund bedeutsamer Unterschiede in Anteilen an Patienten mit Therapieanpassung in den Studien WA17822 und WA17823

FACIT-F: Functional assessment of chronic illness therapy – Fatigue, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten in der Auswertung, PLA: Placebo, TOC: Tocilizumab, SD: Standardabweichung, vs: versus

5.10.2.2.7 Schlafqualität

Nur aus einer der 5 eingeschlossenen Studien (ML21136) lagen Ergebnisse zur Schlafqualität vor. Zur Erhebung der Schlafqualität wurde der SPI II des MOS-Sleep eingesetzt (siehe Anhang E).

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Schlafqualität

Tabelle 320 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum SPI II auf Endpunktebene. Für die Ergebnisse wurde auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet, da der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten über 30 % betrug. So gingen nur 398 von 619 Patienten in die Analyse ein.

Tabelle 320: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schlafqualität (Tocilizumab)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
mehrheitlich ohne Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren						
ML21136 (ROSE)	niedrig	ja	nein[a]	ja	ja	hoch[a]
WA17822 (OPTION)	Endpunkt nicht untersucht					
WA17823 (LITHE)	Endpunkt nicht untersucht					
WA18063 (TOWARD)	Endpunkt nicht untersucht					
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren						
WA18062 (RADIATE)	Endpunkt nicht untersucht					
a: Anteil nicht berücksichtigter Patienten in der Analyse ≥ 30 % ITT: Intention-to-Treat, TNF: Tumornekrosefaktor						

Ergebnisse zur Schlafqualität

Aufgrund des hohen Anteils nicht in der Analyse berücksichtigter Patienten wurden die Ergebnisse zur Fatigue nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen und nicht dargestellt. (siehe Abschnitt 4.4.1).

Hieraus ergibt sich kein Beleg für einen Nutzen von Tocilizumab hinsichtlich der Schlafqualität.

5.10.2.2.8 Zusammenfassung der Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis

Mehrheitlich ohne Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren

Es ergibt sich ein Beleg für einen Nutzen von Tocilizumab hinsichtlich der Symptomatik der rheumatoiden Arthritis bezogen auf schmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke, Schmerz, die globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten und Fatigue für eine mehrheitlich nicht mit TNF-α-Inhibitoren vorbehandelte Population.

Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren

Es ergibt sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Tocilizumab hinsichtlich der Symptomatik der rheumatoiden Arthritis bezogen auf schmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke, Schmerz, die globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten und Fatigue für die Population mit vorheriger inadäquater Response auf TNF-α-Inhibitoren.

5.10.2.3 Strukturelle Gelenkveränderungen

Strukturelle Gelenkveränderungen wurden in den für den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studien zu Tocilizumab + MTX nicht untersucht.

5.10.2.4 Körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens

Aus 4 von 5 Studien lagen Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus vor. Das eingesetzte Instrument war der HAQ-DI, nur in der Studie ML21136 wurde der multidimensionale HAQ (MDHAQ) eingesetzt (siehe Anhang E). Der körperliche Funktionsstatus wurde als absolute Änderung im Vergleich zu Studienbeginn ausgewertet und es lagen Responderanalysen vor. Als Schwellenwerte wurden neben der validierten MID von 0,22 auch die Schwellenwerte 0,3 und 0,5 untersucht. Diese beiden Schwellenwerte stellen strengere Kriterien als 0,22 dar. Sie wurden auch für die vorliegende Nutzenbewertung akzeptiert (siehe Abschnitt 4.4.1).

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus

Die Angaben zum Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die Ergebnisse zu den absoluten Änderungen auf dem HAQ-DI bzw. MDHAQ und aus den Responderanalysen sind in Tabelle 321 dargestellt. Für alle 4 Studien wurde für die Ergebnisse auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. So hatten jeweils bedeutsam mehr Patienten in der Placebo + MTX-Gruppe eine Therapieanpassung erhalten als unter Tocilizumab + MTX. Wegen des hohen Unterschiedes und der Verwendung von LOCF als Ersetzungsverfahren war ein verzerrender Einfluss auf den geschätzten Behandlungseffekt möglich. In der Studie WA18062 wurden die Werte der Patienten nach Therapieanpassung in die Analyse einbezogen. Für die Studie ML21136 wurden sowohl für die Änderungen des MDHAQ als auch für die Responderanalysen < 70 % der Patienten in der Analyse berücksichtigt. Für die Studien WA1722 und WA18062 traf dies nur für die Responderanalysen zu.

Tabelle 321: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: körperlicher Funktionsstatus (Tocilizumab)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
mehrheitlich ohne Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren						
ML21136 (ROSE)	niedrig	ja	nein[a]	ja	ja	hoch[a]
WA17822 (OPTION)[b]	niedrig	ja	nein[c]	ja	ja	hoch[c]
WA17823 (LITHE)[b]	niedrig	ja	nein[d]	ja	ja	hoch[d]
WA18063 (TOWARD)	Endpunkt nicht untersucht					
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren						
WA18062 (RADIATE)[b]	niedrig	ja	nein[e]	ja	ja	hoch[e]

a: Anteil nicht berücksichtigter Patienten in der Analyse ≥ 30 %
b: Gilt sowohl für die Ergebnisse zu Änderungen des körperlichen Funktionsstatus als auch diesbezüglichen Ergebnisse aus der Responderanalyse.
c: Für die Ergebnisse zu den Änderungen gilt: bezogen auf die Gesamtpopulation: bedeutsamer Gruppenunterschied hinsichtlich Patienten mit Therapieanpassung (Prüfintervention: 9,3 %, Kontrolle: 33,3 %; Gruppenunterschied: 24,0 Prozentpunkte). Da in die Auswertung ca. 17 % der Patienten nicht eingingen, weicht der tatsächliche Unterschied möglicherweise davon ab. Für die Ergebnisse aus der Responderanalyse gilt: Anteil nicht berücksichtigter Patienten in der Analyse ≥ 30 %.
d: Bezogen auf die Gesamtpopulation: bedeutsamer Gruppenunterschied hinsichtlich Patienten mit Therapieanpassung (Prüfintervention: 15 %, Kontrolle: 50 %; Gruppenunterschied: 35 Prozentpunkte).
e: Für die Ergebnisse zu den Änderungen gilt: Keine gesonderte Berücksichtigung der Patienten mit Therapieanpassung. Bezogen auf die Gesamtpopulation: bedeutsamer Gruppenunterschied (Prüfintervention: 11,4 %, Kontrolle: 41,3 %; Gruppenunterschied: 29,9 Prozentpunkte). Für die Ergebnisse aus der Responderanalyse gilt: Anteil nicht berücksichtigter Patienten in der Analyse ≥ 30 %
ITT: Intention-to-Treat, TNF: Tumornekrosefaktor

Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus

Änderungen des HAQ

In Tabelle 322 sind die Ergebnisse zu den absoluten Änderungen auf dem HAQ-DI dargestellt.

Tabelle 322: Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus – Änderungen (Tocilizumab)

Studie **Gruppe**	**Skala**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studienende MW (SD)**[b]	**Absolute Änderung verglichen zu Studien-beginn**[b, c] **MW (SD)**	**Gruppen-unterschied Mittelwert-differenz [95 %-KI]**[b, d]**; p-Wert**
mehrheitlich ohne Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren						
ML21136 (ROSE) *(24 Wochen)*						
Tocilizumab + MTX	MD HAQ	*116*	im vorliegenden Bericht nicht dargestellt[e]			
Placebo + MTX		*283*				
WA17822 (OPTION) (24 Wochen)						
Tocilizumab + MTX	HAQ-DI	*170*	1,6 *(0,62)*[f]	im vorliegenden Bericht nicht dargestellt[e]	*−0,53 (0,65)*[g]	*−0,35 [−0,48; −0,23]*[h]*; < 0,001*[i]
Placebo + MTX		*169*	1,5 *(0,63)*[f]		*−0,18 (0,55)*[g]	
WA17823 (LITHE) *(52 Wochen)*						
Tocilizumab + MTX	HAQ-DI	*374*	*1,52 (0,61)*	*1,05 (0,67)*	*−0,47 (0,58)*	*−0,36 −0,44; −0,28]*[h]*; < 0,001*
Placebo + MTX		*366*	*1,54 (0,63)*	*1,42 (0,70)*	*−0,11 (0,54)*	
WA18063 (TOWARD) (24 Wochen)			Endpunkt nicht untersucht			
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren						
WA18062 (RADIATE) (24 Wochen)						
Tocilizumab + MTX	HAQ-DI	*170*	*1,75 (0,59)*	*1,42 (0,71)*	*−0,33 (0,48)*[j]	*−0,36 [−0,47; −0,26]*[h]*;* < 0,001
Placebo + MTX		*156*	*1,70 (0,62)*	*1,72 (0,61)*	*0,03 (0,37)*[j]	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: LOCF-Auswertung der ITT-Population.
c: Negative Änderung bedeutet Verbesserung. Die Ergebnisse aus Studien, in denen positive Änderung als Verbesserung beschrieben wird, sind angepasst (Vorzeichen geändert).
d: Negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Tocilizumab + MTX.
e: Nur Analyse ohne Ersetzung der fehlenden Werte vorhanden. Da der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten > 30 % war, werden die Daten nicht dargestellt.
f: Werte beim Studienanfang für 205 Tocilizumab + MTX- und 204 Placebo + MTX-Patienten.
g: Angaben in Vollpublikation: −0,55 vs. −0,34, dort keine Angaben zur SD [212]
h: Ergebnisse aus ANOVA, adjustiert nach Studienzentren.
i: Angaben in Vollpublikation: −0,21 [−0,37; −0,05]; p = 0,008 [212]
j: Angaben in Publikation: −0,39 vs. −0,05 [215]

ANOVA: Varianzanalyse, HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index, ITT: Intention-to-Treat, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MDHAQ: Multidimensional HAQ, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, TNF: Tumornekrosefaktor

Mehrheitlich ohne Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren

Der hohe Anteil in der Analyse nicht berücksichtigter Patienten führte dazu, dass die Ergebnisse zu den Änderungen des MDHAQ der Studie ML21136 nicht in Tabelle 322 dargestellt und nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

Abbildung 134 zeigt die Meta-Analyse der Ergebnisse aus den verbleibenden 2 Studien, in denen die Patienten nicht mehrheitlich mit TNF-α-Inhibitoren vorbehandelt waren, zu den Änderungen des HAQ-DI. Es zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Tocilizumab + MTX. Da nicht für den identischen Studienpool Ergebnisse zu skalenspezifisch validierten bzw. etablierten Relevanzkriterien für den Gruppenunterschied oder Responderanalysen zu einem validierten bzw. etablierten Kriterium vorlagen, wurde für die Ergebnisse zu den Änderungen auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) für die Relevanzbewertung zurückgegriffen (siehe Abbildung 135). Das 95 %-KI der SMD lag vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von −0,2. Es wurde daher davon ausgegangen, dass der Effekt nicht in einem sicher irrelevanten Bereich lag. Beide hatten endpunktbezogen ein hohes Verzerrungspotenzial. Hieraus würde sich ein Hinweis auf einen Effekt von Tocilizumab ergeben.

Das hohe Verzerrungspotenzial beider Studien war ausschließlich darauf zurückzuführen, dass in der Placebo + MTX-Gruppe deutlich mehr Patienten eine Therapieanpassung erhalten hatten als in der Tocilizumab + MTX-Gruppe. Somit waren für diese Studien Sensitivitätsanalysen angezeigt, wie in Abschnitt 4.4.3 beschrieben. Abbildung 136 zeigt das Ergebnis dieser Sensitivitätsanalysen. Bei Betrachtung der SMD in Form von Hedges' g für die Relevanzbewertung zeigte sich, dass das 95 %-KI der SMD des Gesamtschätzers vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von −0,2 lag. Der Effekt wurde daher insgesamt als robust eingestuft.

Hieraus ergibt sich für diese Population ein Beleg für einen Effekt von Tocilizumab hinsichtlich des körperlichen Funktionsstatus.

Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren

In der Studie WA18062, in der ausschließlich Patienten mit inadäquater Response auf TNF-α-Inhibitoren zu Studieneinschluss untersucht wurden, zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Tocilizumab + MTX. Da die Ergebnisse der Responderanalysen aufgrund des hohen Anteils der in der Analyse nicht berücksichtigter Patienten nicht in die vorliegende Nutzenbewertung einbezogen wurden (siehe unten) und keine skalenspezifisch validierten bzw. etablierten Relevanzkriterien für den Gruppenunterschied oder Responderanalysen zu einer validierten bzw. etablierten Kriterium vorlagen, wurde auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) für die Relevanzbewertung zurückgegriffen. Es zeigte sich eine SMD [95 %-KI] von −0,74 [−0,97; −0,52]. Auch hier lag das 95 %-KI der SMD vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von −0,2. Es wurde daher davon ausgegangen, dass der Effekt nicht in einem sicher irrelevanten

Bereich lag. Das Ergebnis beruhte auf einer Studie mit einem endpunktbezogen hohen Verzerrungspotenzial. Hieraus würde sich ein Anhaltspunkt für einen Effekt von Tocilizumab ergeben. Es kann allerdings von einer konservativen Verzerrung für Tocilizumab + MTX ausgegangen werden, da die Patienten der Placebo + MTX-Gruppe sich im Mittel nicht verbesserten (siehe Studienendwerte).

Hieraus ergibt sich für diese Population ein Hinweis für einen Effekt von Tocilizumab hinsichtlich des körperlichen Funktionsstatus.

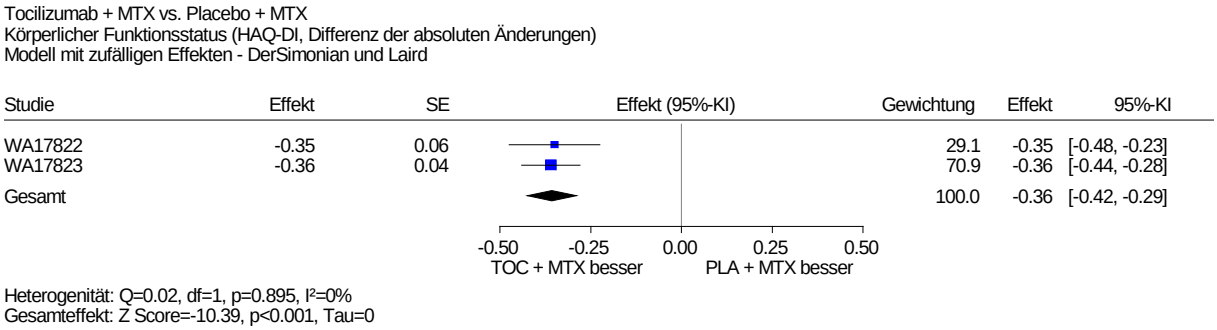


Abbildung 134: Meta-Analyse für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus – HAQ Änderungen (Tocilizumab)

HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, PLA: Placebo, TOC: Tocilizumab, SE: Standardfehler, vs: versus

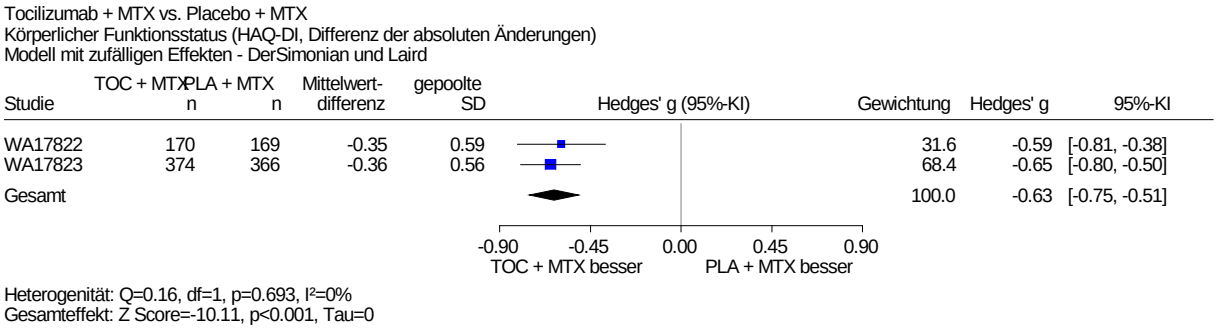


Abbildung 135: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus – HAQ Änderungen (Tocilizumab)

HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten in der Auswertung, PLA: Placebo, TOC: Tocilizumab, SD: Standardabweichung, vs: versus

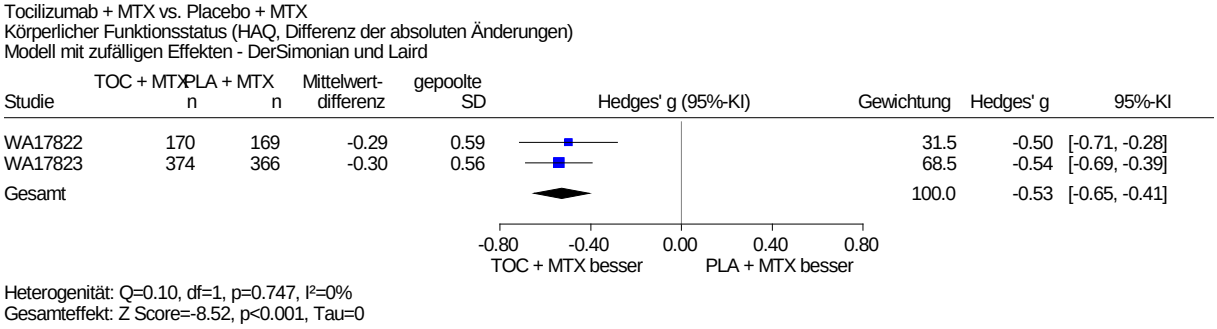


Abbildung 136: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus – HAQ Änderungen (Tocilizumab) – Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses aufgrund bedeutsamer Unterschiede in Anteilen an Patienten mit Therapieanpassung in den Studien WA17822 und WA17823

HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten in der Auswertung, PLA: Placebo, TOC: Tocilizumab, SD: Standardabweichung, vs: versus

Responderanalysen zum HAQ

In Tabelle 323 sind die Ergebnisse aus Responderanalysen zum HAQ-DI dargestellt.

Tabelle 323: Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus – Responderanalysen (Tocilizumab)

Studie **Gruppe**	**Skala**	**N**[a]	**Patienten mit Response (Änderung < −0,25**[b]**)**		**Patienten mit Response (Änderung ≤ −0,3**[b]**)**		**Patienten mit (Änderung ≤ −0,5**[b]**)**		**Patienten mit (Änderung ≤ −0,75**[b]**)**	
			n (%)	**Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert**	**n (%)**	**Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert**	**n (%)**	**Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert**	**n (%)**	**Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert**
mehrheitlich ohne Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren										
ML21136 (ROSE) (24 Wochen)					Endpunkt nicht untersucht					
WA17822 (OPTION) (24 Wochen)										
Tocilizumab + MTX	HAQ-DI	*141*			im vorliegenden Bericht nicht dargestellt[c]				Schwellenwert nicht untersucht	
Placebo+ MTX		*101*								
WA17823 (LITHE) *(52 Wochen)*										
Tocilizumab + MTX	HAQ-DI	*374*	*244 (65,2)*	OR[d]: 2,76 [2,05; 3,72]; *< 0,001*	*206 (55,1)*	OR[d]: 2,68[1,98; 3,61]; *< 0,001*	*185 (49,5)*	OR[d]: 2,92 [2,14; 3,98]; *< 0,001*	*116 (31,0)*	OR[d]: 3,13 [2,14; 4,57]; *< 0,001*
Placebo + MTX		*366*	*148 (40,4)*		*115 (31,4)*		*92 (25,1)*		*46 (12,6)*	
WA18063 (TOWARD)					Endpunkt nicht untersucht					
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren										
WA18062 (RADIATE) (24 Wochen)										
Tocilizumab + MTX	HAQ-DI	*130*			im vorliegenden Bericht nicht dargestellt[c]				Schwellenwert nicht untersucht	
Placebo + MTX		*62*								

(Fortsetzung)

Tabelle 323: Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus – Responderanalysen (Tocilizumab) (Fortsetzung)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung berücksichtigt wurden.
b: LOCF-Auswertung der ITT-Population.
c: Nur Ergebnisse aus Analyse vorhanden, in der der Anteil nicht berücksichtigter Patienter > 30 % war. Daher werden die Daten nicht dargestellt.
d: Eigene Berechnung, asymptotisch.
HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index, ITT: Intention-to-Treat, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Response, OR: Odds Ratio, TNF: Tumornekrosefaktor

Der hohe Anteil in der Analyse nicht berücksichtigter Patienten führte dazu, dass die Ergebnisse aus den Responderanalysen zum HAQ-DI der Studien WA17822 und WA18062 nicht in Tabelle 323 dargestellt und nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wurden. Somit lagen ausschließlich adäquate Responderanalysen aus einer Studie vor. In dieser wurden Patienten untersucht, die nicht mehrheitlich mit TNF-α-Inhibitoren vorbehandelt waren.

Aus der Studie WA17823 lagen Responderanalysen zu 4 Schwellenwerten vor ($< -0{,}25$, $\leq -0{,}3$, $\leq -0{,}5$, $\leq -0{,}75$). Für alle Schwellenwerte zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Tocilizumab + MTX. Das Ergebnis beruhte auf einer Studie mit einem endpunktbezogen hohen Verzerrungspotenzial.

Hieraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Effekt von Tocilizumab hinsichtlich des körperlichen Funktionsstatus.

Zusammenfassende Aussage zum körperlichen Funktionsstatus

Vor dem Hintergrund dieser beiden Analysen für die nicht mehrheitlich mit TNF-α-Inhibitoren vorbehandelte Population ergibt sich ein Beleg für einen Nutzen von Tocilizumab hinsichtlich des körperlichen Funktionsstatus. Da das hohe Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der Responderanalyse maßgeblich auf dem Gruppenunterschied der Patienten mit Therapieanpassung beruhte, wäre eine Sensitivitätsanalyse, wie in Abschnitt 4.4.3 für diese Situation beschrieben, angezeigt gewesen. Da aber bereits eine Sensitivitätsanalyse für die Auswertung der Änderungen des HAQ durchgeführt wurde, die auf ein robustes Ergebnis schließen ließ, wurde für die vorliegende Bewertung auf die Durchführung einer weiteren Sensitivitätsanalyse für die Responderanalysen verzichtet.

Zusammenfassend ergibt sich ein Beleg für einen Nutzen von Tocilizumab hinsichtlich des körperlichen Funktionsstatus für die nicht mehrheitlich mit TNF-α-Inhibitoren vorbehandelte Population.

Für die Population mit vorheriger inadäquater Response auf TNF-α-Inhibitoren ergibt sich ein Hinweis auf einen Nutzen von Tocilizumab hinsichtlich des körperlichen Funktionsstatus.

5.10.2.5 Soziales Funktionsniveau (Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben)

Aus einer Studie (WA17822) lagen Daten zum sozialen Funktionsniveau vor. Für eine andere Studie (WA17823) war eine Auswertung ebenfalls geplant, es erfolgte aber keine Darstellung der Ergebnisse im Studienbericht, sondern in einem separaten Dokument. Da keine über den Studienbericht hinausgehenden Unterlagen angefordert wurden, standen die Daten für die vorliegende Nutzenbewertung nicht zur Verfügung. Somit lagen zu diesem Endpunkt ausschließlich Daten aus einer Studie vor. Für die Erhebung des Endpunkts wurde der Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI) eingesetzt (siehe Anhang E).

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum sozialen Funktionsniveau

Tabelle 324 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial zum WPAI auf Endpunktebene. Für die Ergebnisse wurde auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet, weil der Anteil der in der Analyse zu berücksichtigenden Patienten weniger als 70 % betrug. So gingen nur 38 von 623 Patienten in die Analyse ein.

Tabelle 324: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: soziales Funktionsniveau (Tocilizumab)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
mehrheitlich ohne Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren						
ML21136 (ROSE)	Endpunkt nicht untersucht					
WA17822 (OPTION)	niedrig	ja	nein[a]	ja	ja	hoch[a]
WA17823 (LITHE)	Ergebnisse wurden nicht berichtet					
WA18063 (TOWARD)	Endpunkt nicht untersucht					
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren						
WA18062 (RADIATE)	Endpunkt nicht untersucht					

a: Anteil nicht berücksichtigter Patienten in der Analyse ≥ 30 %, dabei auch bedeutsamer Gruppenunterschied hinsichtlich Patienten mit Therapieanpassung (Prüfintervention: 9,3 %, Kontrolle: 33,3 %; Gruppenunterschied: 24 Prozentpunkte).
ITT: Intention-to-Treat, TNF: Tumornekrosefaktor

Ergebnisse zum sozialen Funktionsniveau

Aufgrund des hohen Anteils nicht in der Analyse berücksichtigter Patienten wurden die Ergebnisse zum WPAI nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen und nicht dargestellt (siehe Abschnitt 4.4.1).

Hieraus ergibt sich insgesamt kein Beleg für einen Nutzen von Tocilizumab hinsichtlich des sozialen Funktionsniveaus.

5.10.2.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Aus 4 von 5 Studien lagen Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die relevante Studienpopulation vor. Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in den eingeschlossenen Studien zu Tocilizumab + MTX der SF-36 und der EQ-5D (siehe jeweils Anhang E) eingesetzt.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 325 und Tabelle 326 enthalten die Angaben für das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum SF-36 und EQ-5D auf Endpunktebene. Sowohl für die Ergebnisse des SF-36 als auch für den EQ-5D wurde für alle Studien auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. Für alle Studien lag dies daran, dass der Anteil der in der Analyse zu berücksichtigenden Patienten weniger als 70 % betrug.

Tabelle 325: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 (Tocilizumab)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
mehrheitlich ohne Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren						
ML21136 (ROSE)[a]	niedrig	ja	nein[b]	ja	ja	hoch[b]
WA17822 (OPTION)	niedrig	ja	nein[c]	ja	ja	hoch[c]
WA17823 (LITHE)	niedrig	ja	nein[d]	ja	ja	hoch[d]
WA18063 (TOWARD)	Endpunkt nicht untersucht					
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren						
WA18062 (RADIATE)	niedrig	ja	nein[e]	ja	ja	hoch[e]

a: In dieser Studie wurde der SF-12 eingesetzt.
b: Anteil nicht berücksichtigter Patienten in der Analyse ≥ 30 %
c: Anteil nicht berücksichtigter Patienten in der Analyse ≥ 30 %, dabei auch bedeutsamer Gruppenunterschied hinsichtlich Patienten mit Therapieanpassung (Prüfintervention: 9,3 %, Kontrolle: 33,3 %; Gruppenunterschied: 24 Prozentpunkte).
d: Anteil nicht berücksichtigter Patienten in der Analyse ≥ 30 %, dabei auch bedeutsamer Gruppenunterschied hinsichtlich Patienten mit Therapieanpassung (Prüfintervention: 15 %, Kontrolle: 50 %; Gruppenunterschied: 35 Prozentpunkte).
e: Anteil nicht berücksichtigter Patienten in der Analyse ≥ 30 %, dabei auch bedeutsamer Gruppenunterschied hinsichtlich Patienten mit Therapieanpassung (Prüfintervention: 11,4 %, Kontrolle: 41,3 %; Gruppenunterschied: 29,9 Prozentpunkte).
ITT: Intention-to-Treat, TNF: Tumornekrosefaktor

Tabelle 326: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: gesundheitsbezogene Lebensqualität – EQ-5D (Tocilizumab)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
mehrheitlich ohne Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren						
ML21136 (ROSE)[a]	Endpunkt nicht untersucht					
WA17822 (OPTION)	niedrig	ja	nein[a]	ja	ja	hoch[a]
WA17823 (LITHE)	Ergebnisse wurden nicht berichtet					
WA18063 (TOWARD)	Endpunkt nicht untersucht					
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren						
WA18062 (RADIATE)	Endpunkt nicht untersucht					

a: Gruppenunterschied der Anteil nicht berücksichtigter Patienten in der Analyse ≥ 15 % (gilt sowohl für den Single Utility Score als auch die visuelle Analogskala), dabei auch bedeutsamer Gruppenunterschied hinsichtlich Patienten mit Therapieanpassung (Prüfintervention: 9,3 %, Kontrolle: 33,3 %; Gruppenunterschied: 24 Prozentpunkte).
ITT: Intention-to-Treat, TNF: Tumornekrosefaktor

Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Aufgrund des hohen Anteils nicht in der Analyse berücksichtigter Patienten wurden die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen und nicht dargestellt (siehe Abschnitt 4.4.1).

Hieraus ergibt sich insgesamt kein Beleg für einen Nutzen von Tocilizumab hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

5.10.2.7 Gesamtmortalität

Aus 4 von 5 Studien lagen Ergebnisse zur Gesamtmortalität vor. Keine Studie war darauf ausgelegt, die Gesamtmortalität zu untersuchen, daher wurden für die vorliegende Nutzenbewertung die berichteten Todesfälle herangezogen.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Tabelle 327 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Todesfällen auf Endpunktebene. Für die Ergebnisse aller 5 Studien wurde auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. So hatten jeweils bedeutsam mehr Patienten in der Placebo + MTX-Gruppe eine Therapieanpassung erhalten als unter Tocilizumab + MTX. Da diese Patienten für die Erfassung von Ereignissen ohne Therapieanpassung nicht mehr zur

Verfügung standen, kann dies zu relevanten Verzerrungen führen. Für die Studie WA18063 war zusätzlich ein großer Anteil von Patienten nicht in die Analyse einbezogen worden. Darüber hinaus fehlte für die Studie WA18062 die Beschreibung der Vorgehensweise zur Berücksichtigung fehlender Werte bzw. von Ereignissen unter Therapieanpassung.

Tabelle 327: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Gesamtmortalität (Tocilizumab)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
mehrheitlich ohne Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren						
ML21136 (ROSE)	niedrig	ja	nein[a]	ja	ja	hoch[a]
WA17822 (OPTION)	niedrig	ja	nein[b]	ja	ja	hoch[b]
WA17823 (LITHE)	niedrig	ja	nein[c]	ja	ja	hoch[c]
WA18063 (TOWARD)	niedrig	ja	nein[d]	ja	ja	hoch[d]
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren						
WA18062 (RADIATE)	niedrig	ja	nein[e]	ja	ja	hoch[e]

a: Bezogen auf die Gesamtpopulation: bedeutsamer Gruppenunterschied hinsichtlich Patienten mit Therapieanpassung (Prüfintervention: 16,1 %, Kontrolle: 28,3 %; Gruppenunterschied: 12,2 Prozentpunkte).
b: Bezogen auf die Gesamtpopulation: bedeutsamer Gruppenunterschied hinsichtlich Patienten mit Therapieanpassung (Prüfintervention: 9,3 %, Kontrolle: 33,3 %; Gruppenunterschied: 24 Prozentpunkte).
c: Bezogen auf die Gesamtpopulation: bedeutsamer Gruppenunterschied hinsichtlich Patienten mit Therapieanpassung (Prüfintervention: 15 %, Kontrolle: 50 %; Gruppenunterschied: 35 Prozentpunkte).
d: Anteil nicht berücksichtigter Patienten in der Analyse lag bei 25,5 % dabei möglicherweise bedeutsamer Gruppenunterschied hinsichtlich Patienten mit Therapieanpassung.
e: Keine Beschreibung der Berücksichtigung fehlender Werte bzw. Ereignisse unter Therapieanpassung. Bezogen auf die Gesamtpopulation vermutlich: bedeutsamer Gruppenunterschied hinsichtlich Patienten mit Therapieanpassung (Prüfintervention: 11,4 %, Kontrolle: 41,3 %; Gruppenunterschied: 24 Prozentpunkte).
ITT: Intention-to-Treat, TNF: Tumornekrosefaktor

Ergebnisse zur Gesamtmortalität

In Tabelle 328 sind die Ergebnisse zu den Todesfällen dargestellt.

Tabelle 328: Ergebnisse zur Gesamtmortalität (Tocilizumab)

Studie **Intervention**	**N**[a]	**Todesfälle** **n (%)**
mehrheitlich ohne Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren		
ML21136 (ROSE) *(24 Wochen)*		
Tocilizumab + MTX	*409*	*3* (0,7)[b, c]
Placebo + MTX	*205*	*0 (0)*
WA17822 (OPTION) (24 Wochen)		
Tocilizumab + MTX	*206*	*0 (0)*[c]
Placebo + MTX	*204*	*1 (< 1)*[c]
WA17823 (LITHE) *(52 Wochen)*		
Tocilizumab + MTX	*399*	*3 (< 1)*[c]
Placebo + MTX	*392*	*1 (< 1)*[c]
WA18063 (TOWARD) (24 Wochen)		
Tocilizumab	*456*	k. A.
Placebo	*224*	k. A.
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren		
WA18062 (RADIATE) (24 Wochen)		
Tocilizumab + MTX	175	0 (0)
Placebo + MTX	160	0 (0)
Gruppenunterschied: p-Wert		1[d]

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller.
Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.
a: Anzahl ausgewerteter Patienten, relevante Abweichungen von der randomisierten Population werden in separaten Fußnoten vermerkt.
b: Prozentwerte selbst errechnet
c: einschließlich der Patienten mit Therapiewechsel
d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [217])
k. A.: keine Angabe, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Todesfälle, TNF: Tumornekrosefaktor

Mehrheitlich ohne Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren

Abbildung 137 zeigt die Meta-Analyse der Ergebnisse aus den Studien, in denen die Patienten nicht mehrheitlich mit TNF-α-Inhibitoren vorbehandelt waren, zu den Todesfällen. Als Effektmaß wurde die Risikodifferenz gewählt, um in der Meta-Analyse auch solche Studien adäquat berücksichtigen zu können, in denen in mindestens einem Behandlungsarm keine Todefälle auftraten. Es zeigte sich ein nicht statistisch signifikantes Ergebnis.

Hieraus ergibt sich kein Beleg für einen Schaden von Tocilizumab hinsichtlich der Gesamtmortalität für eine mehrheitlich nicht mit TNF-α-Inhibitoren vorbehandelte Population.

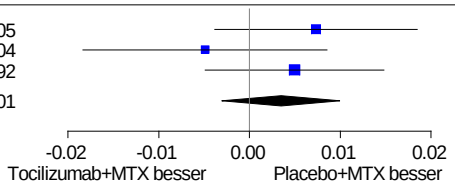
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren

In der Studie WA18062, in der ausschließlich die Population mit inadäquater Response auf TNF-α-Inhibitoren zu Studienbeginn untersucht wurden, traten keine Todesfälle auf.

Hieraus ergibt sich für die Population mit inadäquater Response auf TNF-α-Inhibitoren kein Beleg für einen Schaden von Tocilizumab hinsichtlich der Gesamtmortalität.

Tocilizumab + MTX vs. Placebo + MTX
Gesamtmortalität
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	Tocilizumab+MTX n/N	Placebo+MTX n/N	Gewichtung	RD	95%-KI
ML21136	3/409	0/205	33.6	0.01	[-0.00, 0.02]
WA17822	0/206	1/204	23.3	-0.00	[-0.02, 0.01]
WA17823	3/399	1/392	43.1	0.00	[-0.00, 0.01]
Gesamt	6/1014	2/801	100.0	0.00	[-0.00, 0.01]



Heterogenität: Q=2.03, df=2, p=0.363, I²=1.3%
Gesamteffekt: Z Score=1.04, p=0.297, Tau=0.001

Abbildung 137: Meta-Analyse für den Endpunkt Gesamtmortalität (Tocilizumab)

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Todesfälle, N: Anzahl Patienten in der Auswertung, RD: Risikodifferenz, vs: versus

5.10.2.8 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Der Endpunkt unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurde anhand von SUE, Studienabbrüchen wegen UE sowie der Gesamtrate der UE operationalisiert.

Aus 4 von 5 Studien lagen hierzu jeweils Ergebnisse vor, nur für die Studie WA18063 lagen ausschließlich Ergebnisse für die Gesamtrate der UE vor.

Darüber hinaus wurden als spezielles UE schwerwiegende Infektionen sowie die Gesamtrate der Infektionen für die vorliegende Bewertung herangezogen. Auch hierzu lagen bis auf die Studie WA18063 aus allen eingeschlossenen Studien jeweils Ergebnisse vor, aus der Studie WA18063 lagen nur Ergebnisse zur Gesamtrate der Infektionen vor.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Tabelle 329 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen auf Endpunktebene. Für die Ergebnisse wurde jeweils auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. So hatten jeweils bedeutsam mehr Patienten in der Placebo + MTX-Gruppe eine Therapieanpassung erhalten als unter Tocilizumab + MTX. Da diese Patienten für die Erfassung von Ereignissen ohne Therapieanpassung nicht mehr zur

Verfügung standen, kann dies zu relevanten Verzerrungen führen. Für die Studie WA18063 war ein großer Anteil von Patienten nicht in die Analyse einbezogen worden. Darüber hinaus fehlte für die Studie WA18062 die Beschreibung der Vorgehensweise zur Berücksichtigung fehlender Werte bzw. von Ereignissen unter Therapieanpassung.

Tabelle 329: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Tocilizumab)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
mehrheitlich ohne Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren						
ML21136 (ROSE)	niedrig	ja	nein[a]	ja	ja	hoch[a]
WA17822 (OPTION)	niedrig	ja	nein[b]	ja	ja	hoch[b]
WA17823 (LITHE)	niedrig	ja	nein[c]	ja	ja	hoch[c]
WA18063 (TOWARD)	niedrig	ja	nein[d]	ja	ja	hoch[e]
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren						
WA18062 (RADIATE)	niedrig	ja	nein[e]	ja	ja	hoch[d]

a: Bezogen auf die Gesamtpopulation: bedeutsamer Gruppenunterschied hinsichtlich Patienten mit Therapieanpassung (Prüfintervention: 16,1 %, Kontrolle: 28,3 %; Gruppenunterschied: 12,2 Prozentpunkte).
b: Bezogen auf die Gesamtpopulation: bedeutsamer Gruppenunterschied hinsichtlich Patienten mit Therapieanpassung (Prüfintervention: 9,3 %, Kontrolle: 33,3 %; Gruppenunterschied: 24 Prozentpunkte).
c: Bezogen auf die Gesamtpopulation: bedeutsamer Gruppenunterschied hinsichtlich Patienten mit Therapieanpassung (Prüfintervention: 15 %, Kontrolle: 50 %; Gruppenunterschied: 35 Prozentpunkte).
d: Anteil nicht berücksichtigter Patienten in der Analysen lag bei 25,5 %, dabei möglicherweise bedeutsamer Gruppenunterschied hinsichtlich Patienten mit Therapieanpassung.
e: Keine Beschreibung der Berücksichtigung fehlender Werte bzw. Ereignisse unter Therapieanpassung. Bezogen auf die Gesamtpopulation vermutlich: bedeutsamer Gruppenunterschied hinsichtlich Patienten mit Therapieanpassung (Prüfintervention: 11,4 %, Kontrolle: 41,3 %; Gruppenunterschied: 24 Prozentpunkte).
ITT: Intention-to-Treat, TNF: Tumornekrosefaktor

Ergebnisse zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen

SUE, Abbruch wegen UE, Gesamtrate UE

In Tabelle 330 finden sich die Ergebnisse zu den SUE, zu den Studienabbrüchen wegen UE sowie zur Gesamtrate der UE.

Tabelle 330: Ergebnisse zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Tocilizumab)

Studie **Intervention**	**N**[a]	**Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis** **n (%)**	**Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse** **n (%)**	**Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis** **n (%)**
mehrheitlich ohne Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren				
ML21136 (ROSE) *(24 Wochen)*				
Tocilizumab + MTX	*409*	*30 (7,3)*	*27 (6,6)*	*290 (70,9)*
Placebo + MTX	*205*	*11 (5,4)*	*8 (3,9)*	*122 (59,5)*
WA17822 (OPTION) (24 Wochen)				
Tocilizumab + MTX	206	13 *(6,3)*	*13*[b] *(6,3)*	143 *(69,4)*
Placebo + MTX	204	12 *(5,9)*	*5*[b] *(2,5)*	129 *(63,2)*
WA17823 (LITHE) *(52 Wochen)*				
Tocilizumab + MTX	*399*	*34 (9)*	*32 (8)*	*310 (78)*
Placebo + MTX	*392*	*22 (6)*	*9 (2)*	*252 (64)*
WA18063 (TOWARD) (24 Wochen)				
Tocilizumab + MTX	*455*	k. A.	k. A.	*332 (73,0)*
Placebo + MTX	*225*	k. A.	k. A.	*138 (61,3)*
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren				
WA18062 (RADIATE) (24 Wochen)				
Tocilizumab + MTX	175	11 (6,3)	10 (5,7)	147 (84,0)
Placebo + MTX	160	18 (11,3)	8 (5,0)	129 (80,6)
Gruppenunterschied: p-Wert		0,110[c]	0,783[c]	0,486[c]

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

a: Anzahl ausgewerteter Patienten, relevante Abweichungen von der randomisierten Population werden in separaten Fußnoten vermerkt.
b: Abbrüche laut Vollpublikation [212]: n = 12 (Tocilizumab + MTX) bzw. n = 6 (Placebo + MTX)
c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [217])

k. A.: keine Angabe, MTX: Methotrexat, n: Patientenzahl mit Ereignis, TNF: Tumornekrosefaktor

Mehrheitlich ohne Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren

Abbildung 138, Abbildung 139 bzw. Abbildung 141 zeigen die Meta-Analysen der Studien, in denen die Patienten nicht mehrheitlich mit TNF-α-Inhibitoren vorbehandelt waren, zu den SUE, zu Studienabbrüchen aufgrund von UE bzw. zur Gesamtrate der UE. Für die SUE zeigte sich kein statistisch signifikantes Ergebnis. Sowohl für Studienabbrüche aufgrund von UE als

auch für die Gesamtrate der UE zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Tocilizumab + MTX. Alle Studien hatten endpunktbezogen ein hohes Verzerrungspotenzial. Hieraus würde sich kein Beleg für einen Schaden von Tocilizumab hinsichtlich SUE, aber ein Hinweis auf einen Schaden von Tocilizumab hinsichtlich Studienabbrüche wegen UE und hinsichtlich der Gesamtrate von UE ergeben.

Das hohe Verzerrungspotenzial der Studien ML21136, WA17822 und WA17823 war jeweils ausschließlich darauf zurückzuführen, dass in der Placebo + MTX-Gruppe deutlich mehr Patienten eine Therapieanpassung erhalten hatten als in der Tocilizumab + MTX-Gruppe. Somit waren für diese Studien zu den Studienabbrüchen wegen UE und der Gesamtrate von UE Sensitivitätsanalysen angezeigt, wie in Abschnitt 4.4.3 beschrieben. Abbildung 140 und Abbildung 142 zeigt jeweils das Ergebnis dieser Sensitivitätsanalysen. Die Meta-Analyse zu Abbrüchen aufgrund von UE zeigte weiterhin ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten Tocilizumab + MTX (Abbildung 140). Dieser Effekt wurde daher als robust eingestuft. Die Meta-Analyse zur Gesamtrate von UE zeigte eine bedeutsame Heterogenität ($p < 0,2$), sodass kein gemeinsamer Schätzer berechnet wurde (Abbildung 142). Die Ergebnisse der Einzelstudien waren nicht gleichgerichtet. Der Effekt zur Gesamtrate von UE wurde daher als nicht robust eingestuft.

Insgesamt ergibt sich hieraus für eine mehrheitlich nicht mit TNF-α-Inhibitoren vorbehandelte Population ein Beleg für einen Schaden von Tocilizumab hinsichtlich Studienabbrüche wegen UE, ein Hinweis auf einen Schaden von Tocilizumab hinsichtlich der Gesamtrate von UE und kein Beleg für einen Schaden von Tocilizumab hinsichtlich SUE.

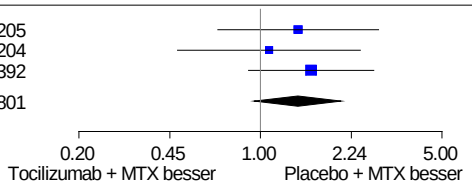
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren

In der Studie WA18062, in der ausschließlich Patienten mit inadäquater Response auf TNF-α-Inhibitoren zu Studienbeginn untersucht wurden, zeigte sich jeweils kein statistisch signifikantes Ergebnis hinsichtlich der SUE, Abbrüche wegen UE und der Gesamtrate der UE. Dieses Ergebnis beruhte auf einer Studie mit einem endpunktbezogen hohen Verzerrungspotenzial.

Es ergibt sich hieraus kein Beleg für einen Schaden von Tocilizumab hinsichtlich SUE, Abbrüche wegen UE oder der Gesamtrate von UE für die Population mit vorheriger inadäquater Response auf TNF-α-Inhibitoren.

Tocilizumab + MTX vs. Placebo + MTX
Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden unerwünschten Ereignis
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	Tocilizumab + MTX n/N	Placebo + MTX n/N	Gewichtung	OR	95%-KI
ML21136	30/409	11/205	29.3	1.40	[0.68, 2.85]
WA17822	13/206	12/204	22.6	1.08	[0.48, 2.42]
WA17823	34/399	22/392	48.1	1.57	[0.90, 2.73]
Gesamt	77/1014	45/801	100.0	1.39	[0.95, 2.05]



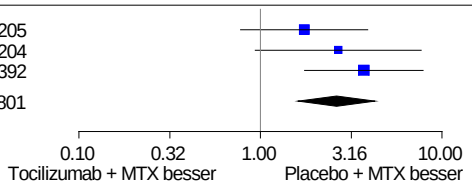
Heterogenität: Q=0.56, df=2, p=0.757, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=1.68, p=0.093, Tau=0

Abbildung 138: Meta-Analyse für den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden unerwünschten Ereignis) (Tocilizumab)

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, N: Anzahl Patienten in der Auswertung, OR: Odds Ratio, vs: versus

Tocilizumab + MTX vs. Placebo + MTX
Abbruch wegen unerwünschtem Ereignis
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	Tocilizumab + MTX n/N	Placebo + MTX n/N	Gewichtung	OR	95%-KI
ML21136	27/409	8/205	36.5	1.74	[0.78, 3.90]
WA17822	13/206	5/204	21.6	2.68	[0.94, 7.66]
WA17823	32/399	9/392	41.9	3.71	[1.75, 7.88]
Gesamt	72/1014	22/801	100.0	2.62	[1.61, 4.27]



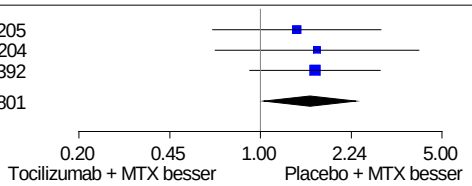
Heterogenität: Q=1.81, df=2, p=0.405, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=3.88, p<0.001, Tau=0

Abbildung 139: Meta-Analyse für den Endpunkt Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Tocilizumab)

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, N: Anzahl Patienten in der Auswertung, OR: Odds Ratio, vs: versus

Tocilizumab + MTX vs. Placebo + MTX
Abbruch wegen unerwünschtem Ereignis
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	Tocilizumab + MTX n/N	Placebo + MTX n/N	OR (95%-KI)	Gewichtung	OR	95%-KI
ML21136	27/409	10/205		29.8	1.38	[0.65, 2.91]
WA17822	13/206	8/204		20.3	1.65	[0.67, 4.07]
WA17823	32/399	20/392		49.8	1.62	[0.91, 2.89]
Gesamt	72/1014	38/801		100.0	1.55	[1.03, 2.33]



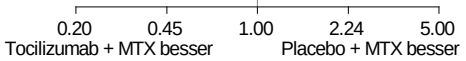
Heterogenität: Q=0.14, df=2, p=0.934, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=2.11, p=0.035, Tau=0

Abbildung 140: Meta-Analyse für den Endpunkt Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (Tocilizumab) – Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses aufgrund bedeutsamer Unterschiede in Anteilen an Patienten mit Therapieanpassung in den Studien ML21136, WA17822 und WA17823

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, N: Anzahl Patienten in der Auswertung, OR: Odds Ratio, vs: versus

Tocilizumab + MTX vs. Placebo + MTX
Patienten mit mindestens 1 unerwünschten Ereignis
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	Tocilizumab + MTX n/N	Placebo + MTX n/N	OR (95%-KI)	Gewichtung	OR	95%-KI
ML21136	290/409	122/205		24.6	1.66	[1.17, 2.36]
WA17822	143/206	129/204		18.0	1.32	[0.88, 1.99]
WA17823	310/399	252/392		30.9	1.94	[1.41, 2.65]
WA18063	332/455	138/225		26.5	1.70	[1.21, 2.39]
Gesamt	1075/1469	641/1026		100.0	1.68	[1.41, 2.00]



Heterogenität: Q=2.12, df=3, p=0.548, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=5.84, p<0.001, Tau=0

Abbildung 141: Meta-Analyse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (Patienten mit mindestens 1 unerwünschten Ereignis) (Tocilizumab)

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, N: Anzahl Patienten in der Auswertung, OR: Odds Ratio, vs: versus

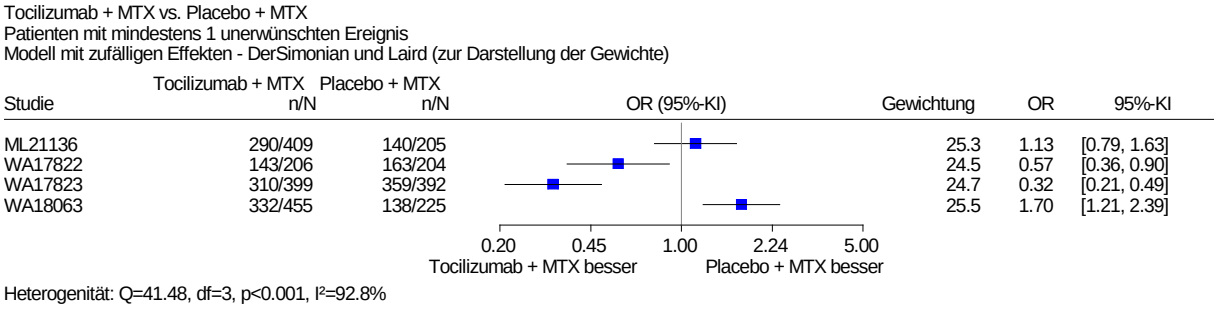


Abbildung 142: Meta-Analyse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (Patienten mit mindestens 1 unerwünschten Ereignis) (Tocilizumab) – Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses aufgrund bedeutsamer Unterschiede in Anteilen an Patienten mit Therapieanpassung in den Studien ML21136, WA17822 und WA17823

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, N: Anzahl Patienten in der Auswertung, OR: Odds Ratio, vs: versus

Infektionen

In Tabelle 331 sind die Ergebnisse zu den schwerwiegenden Infektionen und zur Gesamtrate von Infektionen dargestellt.

Tabelle 331: Ergebnisse zu speziellen unerwünschten Arzneimittelwirkungen – Infektionen (Tocilizumab)

Studie **Intervention**	**N**[a]	**Patienten mit mindestens einer schwerwiegenden Infektion** **n (%)**	**Patienten mit mindestens einer Infektion** **n (%)**
mehrheitlich ohne Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren			
ML21136 (ROSE) *(24 Wochen)*			
Tocilizumab + MTX	*409*	*12 (2,9)*	*130 (31,8)*
Placebo + MTX	*205*	*1 (0,5)*	*52 (25,4)*
WA17822 (OPTION) (24 Wochen)			
Tocilizumab + MTX	206	6 *(2,9)*	66 *(32,0)*
Placebo + MTX	204	2 *(1,0)*	56 *(27,5)*
WA17823 (LITHE) *(52 Wochen)*			
Tocilizumab + MTX	*399*	*12 (3,0)*	*199 (49,9)*
Placebo + MTX	*392*	*6 (1,5)*	*155 (39,5)*
WA18063 (TOWARD) (24 Wochen)			
Tocilizumab + MTX	*455*	k. A.	*173 (38,0)*
Placebo + MTX	*225*	k. A.	*79 (35,1)*

(Fortsetzung)

Tabelle 331: Ergebnisse zu speziellen unerwünschten Arzneimittelwirkungen – Infektionen (Tocilizumab) (Fortsetzung)

Studie **Intervention**	**N**[a]	**Patienten mit mindestens einer schwerwiegenden Infektion** **n (%)**	**Patienten mit mindestens einer Infektion** **n (%)**
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren			
WA18062 (RADIATE) (24 Wochen)			
Tocilizumab + MTX	175	8 (4,6)[b]	86 (49,1)
Placebo + MTX	160	*6* (3,8)[b, c]	66 (41,3)
Gruppenunterschied: p-Wert		0,731[d]	0,169[d]

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl ausgewerteter Patienten, relevante Abweichungen von der randomisierten Population werden in separaten Fußnoten vermerkt.
b: Prozente: eigene Berechnung.
c: Angaben laut Vollpublikation [215]: 5 (3,1)
d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [217])
k. A.: keine Angabe, n: Patientenzahl mit Ereignis, MTX: Methotrexat, TNF: Tumornekrosefaktor

Mehrheitlich ohne Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren

Abbildung 143 und Abbildung 145 zeigen die Meta-Analysen der Studien, in denen die Patienten nicht mehrheitlich mit TNF-α-Inhibitoren vorbehandelt waren, zu den schwerwiegenden Infektionen und der Gesamtrate der Infektionen. Für beide Analysen zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Tocilizumab + MTX. Alle Studien hatten endpunktbezogen ein hohes Verzerrungspotenzial. Hieraus würde sich ein Hinweis auf einen Schaden hinsichtlich schwerwiegender Infektionen und der Gesamtrate von Infektionen ergeben.

Das hohe Verzerrungspotenzial der Studien ML21136, WA17822 und WA17823 war jeweils ausschließlich darauf zurückzuführen, dass in der Placebo + MTX-Gruppe deutlich mehr Patienten eine Therapieanpassung erhalten hatten als in der Tocilizumab + MTX-Gruppe. Somit waren für diese Studien zu den schwerwiegenden Infektionen und der Gesamtrate von Infektionen Sensitivitätsanalysen angezeigt, wie in Abschnitt 4.4.3 beschrieben. Abbildung 144 und Abbildung 146 zeigt jeweils das Ergebnis dieser Sensitivitätsanalysen. Die Meta-Analyse zu den schwerwiegenden Infektionen zeigte kein statistisch signifikantes Ergebnis (Abbildung 144). Dieser Effekt wurde daher nicht als robust eingestuft. Die Meta-Analyse zur Gesamtrate von Infektionen zeigte eine bedeutsame Heterogenität ($p < 0,2$), sodass kein gemeinsamer Schätzer berechnet wurde (Abbildung 146). Die Ergebnisse der Einzelstudien waren nicht gleichgerichtet. Der Effekt zur Gesamtrate von Infektionen wurde daher ebenfalls als nicht robust eingestuft.

Hieraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Schaden hinsichtlich schwerwiegender Infektionen und der Gesamtrate von Infektionen für eine mehrheitlich nicht mit TNF-Antagonisten vorbehandelte Population.

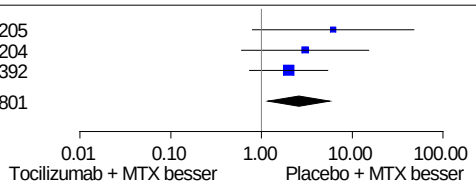
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren

In der Studie WA18062, in der ausschließlich Patienten mit inadäquater Response auf TNF-α-Inhibitoren zu Studienbeginn untersucht wurden, zeigte sich jeweils kein statistisch signifikantes Ergebnis für schwerwiegende Infektionen oder für die Gesamtrate von Infektionen. Dieses Ergebnis beruhte auf einer Studie mit einem endpunktbezogen hohen Verzerrungspotenzial.

Hieraus ergibt sich kein Beleg für einen Schaden von Tocilizumab hinsichtlich schwerwiegender Infektionen bzw. der Gesamtrate von Infektionen für die Population mit vorheriger inadäquater Response auf TNF-α-Inhibitoren.

Tocilizumab + MTX vs. Placebo + MTX
Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Infektion
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	Tocilizumab + MTX n/N	Placebo + MTX n/N	Gewichtung	OR	95%-KI
ML21136	12/409	1/205	14.5	6.17	[0.80, 47.75]
WA17822	6/206	2/204	23.4	3.03	[0.60, 15.19]
WA17823	12/399	6/392	62.1	1.99	[0.74, 5.37]
Gesamt	30/1014	9/801	100.0	2.59	[1.19, 5.65]



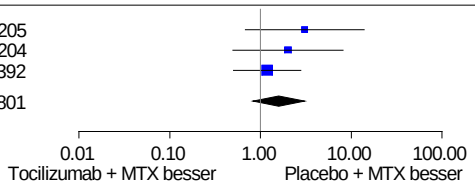
Heterogenität: Q=1.03, df=2, p=0.596, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=2.39, p=0.017, Tau=0

Abbildung 143: Meta-Analyse für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen (Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Infektion) (Tocilizumab)

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, N: Anzahl Patienten in der Auswertung, OR: Odds Ratio, vs: versus

Tocilizumab + MTX vs. Placebo + MTX
Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Infektion
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	Tocilizumab + MTX n/N	Placebo + MTX n/N	OR (95%-KI)	Gewichtung	OR	95%-KI
ML21136	12/409	2/205		18.9	3.07	[0.68, 13.84]
WA17822	6/206	3/204		21.9	2.01	[0.50, 8.15]
WA17823	12/399	10/392		59.2	1.18	[0.51, 2.77]
Gesamt	30/1014	15/801		100.0	1.59	[0.83, 3.06]



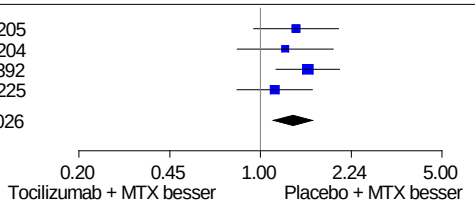
Heterogenität: Q=1.31, df=2, p=0.518, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=1.39, p=0.164, Tau=0

Abbildung 144: Meta-Analyse für den Endpunkt schwerwiegende Infektionen (Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden Infektion) (Tocilizumab) – Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses aufgrund bedeutsamer Unterschiede in Anteilen an Patienten mit Therapieanpassung in den Studien ML21136, WA17822 und WA17823

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, N: Anzahl Patienten in der Auswertung, OR: Odds Ratio, vs: versus

Tocilizumab + MTX vs. Placebo + MTX
Patienten mit mindestens 1 Infektion
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	Tocilizumab + MTX n/N	Placebo + MTX n/N	OR (95%-KI)	Gewichtung	OR	95%-KI
ML21136	130/409	52/205		20.6	1.37	[0.94, 2.00]
WA17822	66/206	56/204		16.2	1.25	[0.81, 1.90]
WA17823	199/399	155/392		36.8	1.52	[1.15, 2.02]
WA18063	173/455	79/225		26.4	1.13	[0.81, 1.58]
Gesamt	568/1469	342/1026		100.0	1.33	[1.12, 1.58]



Heterogenität: Q=1.87, df=3, p=0.599, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=3.30, p<0.001, Tau=0

Abbildung 145: Meta-Analyse für den Endpunkt Infektionen (Patienten mit mindestens 1 Infektion) (Tocilizumab)

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, N: Anzahl Patienten in der Auswertung, OR: Odds Ratio, vs: versus

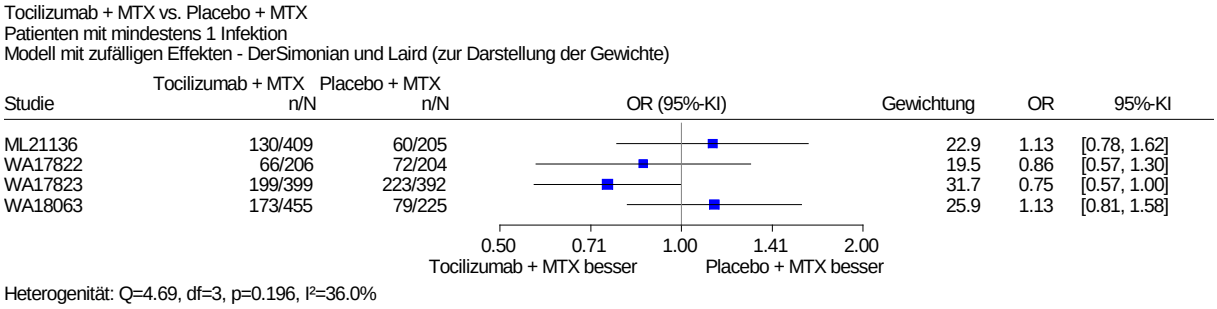


Abbildung 146: Meta-Analyse für den Endpunkt Infektionen (Patienten mit mindestens 1 Infektion) (Tocilizumab) – Sensitivitätsanalyse zur Untersuchung des potenziell verzerrenden Einflusses aufgrund bedeutsamer Unterschiede in Anteilen an Patienten mit Therapieanpassung in den Studien ML21136, WA17822 und WA17823

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, N: Anzahl Patienten in der Auswertung, OR: Odds Ratio, vs: versus

Zusammenfassung der Ergebnisse zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Zusammenfassend ergibt sich für die mehrheitlich nicht mit TNF-α-Inhibitoren vorbehandelte Population ein Hinweis auf einen Schaden von Tocilizumab im Hinblick auf Abbrüche wegen UE, der Gesamtrate der UE, schwerwiegender Infektionen und der Gesamtrate an Infektionen. Kein Beleg für einen Schaden von Tocilizumab ergibt sich für diese Population hinsichtlich SUE.

Für die Population mit inadäquater Response auf TNF-α-Inhibitoren zu Studienbeginn ergibt sich kein Beleg für einen Schaden hinsichtlich SUE, Abbrüchen wegen UE oder der Gesamtrate von UE, schwerwiegender Infektionen bzw. der Gesamtrate von Infektionen.

5.10.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Im Folgenden werden die jeweiligen Subgruppen gemäß ihrer Definition in Abschnitt 4.4.4 dargestellt und analysiert. Voraussetzung für den Beleg unterschiedlicher Effekte war ein statistisch signifikanter Homogenitäts- bzw. Interaktionstest ($p \leq 0{,}05$). Ein p-Wert zwischen 0,05 und 0,2 lieferte einen Hinweis auf unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen.

Für Tocilizumab + MTX lagen relevante Subgruppenanalysen für die vorliegende Fragestellung vor. Die Homogenitäts- bzw. Interaktionstests wurden selbst berechnet.

Endpunkt: körperlicher Funktionsstatus (Änderungen)

Aus der Studie WA17823 lagen Subgruppenanalysen zum Endpunkt körperlicher Funktionsstatus hinsichtlich der potenziellen Effektmodifikatoren Alter und Geschlecht vor. Allerdings lag hierbei der in den Analysen zu berücksichtigende Anteil Patienten unter 70 %, sodass diese Analysen nicht weiter für die vorliegende Nutzenbewertung bertrachtet wurden.

Endpunkt: unerwünschte Ereignisse

Potenzieller Effektmodifikator: Alter

Für die Gesamtrate der UE untersuchten 3 Studien (WA17822, WA17823, WA18062) den potenziellen Effektmodifikator Alter. Die Studie WA18062 untersuchte diesen Effektmodifikator darüber hinaus auch für die SUE. Es zeigte sich kein Hinweis auf unterschiedliche Effekte zwischen den Altersgruppen weder für die Gesamtrate der UE (p = 0,562) noch für die SUE (p = 0,930).

Potenzieller Effektmodifikator: Geschlecht

Auch der potenzielle Effektmodifikator Geschlecht wurde in 3 Studien (WA17822, WA17823, WA18062) für die Gesamtrate der UE untersucht bzw. von der Studie WA18062 darüber hinaus für die SUE. Es zeigte sich kein Hinweis auf unterschiedliche Effekte zwischen Männern und Frauen, weder für die Gesamtrate der UE (p = 0,764) noch auch für die SUE (p = 0,562).

Potenzieller Effektmodifikator: Art der Vorbehandlung

Die Studie WA18062, die die Population mit Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren untersuchte, führte für die Gesamtrate der UE und für die SUE Subgruppenanalysen danach durch, wie viele TNF-α-Inhibitoren die Patienten in der Vergangenheit bereits erhalten hatten (0 bis 3). Für diese Einzelstudie lag endpunktbezogen ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Für die Gesamtrate der UE zeigte sich ein Hinweis auf unterschiedliche Effekte (siehe Tabelle 332 und Abbildung 147). Die Subgruppenanalyse zeigte für die Patienten mit 2 oder 3 TNF-α-Inhibitoren in der Vorbehandlung kein statistisch signifikantes Ergebnis, wohl aber einen statistisch signifikanten für die Gruppe mit Vorbehandlung mit einem TNF-α-Inhibitoren zuungunsten von Tocilizumab + MTX. Dieses Ergebnis beruhte auf einer Studie mit einem endpunktbezogen hohen Verzerrungspotenzial. Hinzu kam, dass es sich lediglich um einen Hinweis auf Effektmodifikation handelte. Dies führte zu einer zusätzlichen Unsicherheit.

Insgesamt ergibt sich auf Basis der Subgruppenanalysen daher kein Beleg für einen Schaden von Tocilizumab für die Population mit vorheriger inadäquater Response auf TNF-α-Inhibitoren.

Tabelle 332: Subgruppenanalyse: unerwünschte Ereignisse nach Anzahl in der Vergangenheit eingenommener TNF-α-Inhibitoren (Tocilizumab)

Studie **Subgruppe** **Intervention**	**N**[a]	**Unerwünschte Ereignisse n (%)**	**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse n (%)**	**Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse n (%)**
Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren				
WA18062 (RADIATE) (24 Wochen)		Interaktion p = 0,125[b]	Interaktion p = 0,632[b]	Interaktion p = k. A.
0				
Tocilizumab + MTX	*0*	*0*	*0*	k. A.
Placebo + MTX	*1*	*1 (100)*	*1 (100)*	k. A.
1				
Tocilizumab + MTX	*93*	*83 (89,2)*	*7 (7,5)*	k. A.
Placebo + MTX	*76*	*59 (77,6)*	*7 (9,2)*	k. A.
2				
Tocilizumab + MTX	*56*	*44 (78,6)*	*3 (5,4)*	k. A.
Placebo + MTX	*64*	*53 (82,8)*	*9 (14,1)*	k. A.
3				
Tocilizumab + MTX	*26*	*20 (76,9)*	*1 (3,8)*	k. A.
Placebo + MTX	*19*	*16 (84,2)*	*1 (5,3)*	k. A.

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: eigene Berechnung
k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, MTX: Methotrexat, p: p-Wert, TNF: Tumornekrosefaktor

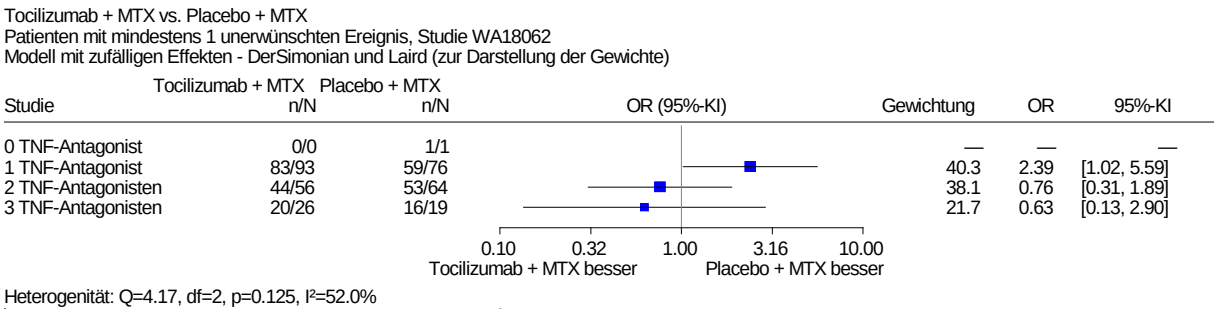


Abbildung 147: Meta-Analyse für Subgruppenanalysen nach Anzahl in der Vergangenheit eingenommener TNF-α-Inhibitoren für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (Tocilizumab)

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, N: Anzahl Patienten in der Auswertung, OR: Odds Ratio, TNF: Tumornekrosefaktor, vs: versus

5.10.4 Zusammenfassung der Beleglage: Tocilizumab

Eine ausführliche Zusammenfassung der Ergebnisse zu Tocilizumab findet sich in Abschnitt 5.12.

Tabelle 77 fasst zusammen, welche Vergleiche für die Untersuchung von Tocilizumab vorlagen, die Anzahl der in den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studien sowie der Patienten.

Tabelle 333: Zusammenfassende Übersicht zu identifizierten Vergleichen, zur Anzahl eingeschlossener Studien und Patienten für Tocilizumab

Intervention + MTX	**Kontrolle + MTX**	**Anzahl der Studien**	**Anzahl der Patienten**
Tocilizumab	Placebo (mehrheitlich ohne Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren)	4 (2 publiziert)	2737
	Placebo (Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren)	1 (1 publiziert)	335
MTX: Methotrexat, TNF: Tumornekrosefaktor			

Tabelle 334 enthält die Information, für welche der insgesamt in allen Studien identifizierten patientenrelevanten Endpunkte bzw. Operationalisierungen Daten für die vorliegende Nutzenbewertung vorlagen, und auch die Zusammenfassung der Beleglage.

Tabelle 334: Zusammenfassung der Beleglage für Tocilizumab

Prüfintervention	Remission	Symptomatik der rheumatoiden Arthritis								Strukturelle Gelenkveränderungen	Körperlicher Funktionsstatus	Soziales Funktionsniveau	LQ		Gesamtmortalität	Unerwünschte Arzneimittel-wirkungen				
		Schmerzhafte Gelenke	Geschwollene Gelenke	Schmerz	Globale Einschätzung der KA durch den Patienten	Allgemeine Gesundheit	Morgensteifigkeit	Fatigue	Schlafqualität				SF-36: körperliche Gesundheit / psychische Gesundheit[a]	EQ-5D		Schwerwiegende UE	Abbruch UE	UE	Schwerwiegende Infektionen	Infektionen
TOC 1	⇑⇑	⇑⇑	⇑⇑	⇑⇑	⇑⇑	-	-[a]	⇑⇑	-[a]	-	⇑⇑	-[a]	-[a] / -[a]	-[a]	⇔	⇔	⇓⇓	⇓	⇓	⇓
TOC 2	⇑	⇑	⇑	⇑	⇑	-	-	⇑	-	-	⇑	-	-[a] / -[a]	-	⇔	⇔	⇔	⇔	⇔	⇔

a: keine Daten in die Nutzenbewertung aufgenommen, weil Anteil nicht berücksichtigter Patienten > 30 %.
⇑⇑: Beleg für einen Nutzen oder Beleg für einen geringeren Schaden der Prüfintervention
⇑: Hinweis auf einen Nutzen oder Hinweis auf einen geringeren Schaden der Prüfintervention
⇗: Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden der Prüfintervention
⇓: Hinweis auf einen geringeren Nutzen oder Hinweis auf einen Schaden der Prüfintervention
⇓⇓: Beleg für einen geringeren Nutzen oder Beleg für einen (höheren) Schaden der Prüfintervention
⇔: kein Beleg für einen Nutzen oder geringeren Schaden der Prüfintervention
-: keine Daten berichtet
EQ-5D: EuroQuol-5D, KA: Krankheitsaktivität, LQ: Lebensqualität, TOC: Tocilizumab, SF: Health Survey Short Form, TOC 1: mehrheitlich ohne Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren; TOC 2: Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren, TNF: Tumornekrosefaktor, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se)

5.11 Direktvergleich: Etanercept versus Infliximab

5.11.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

5.11.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In Tabelle 335 bis Tabelle 340 sind die Angaben zum Studiendesign und zum jeweils untersuchten Patientenkollektiv der eingeschlossenen Studie zum aktiven Vergleich von Etanercept und Infliximab dargestellt.

Die in Italien monozentrisch angelegte, 54 Wochen andauernde Studie (De Filippis 2006) war randomisiert und wurde unverblindet durchgeführt (Studiengröße: 32 Patienten). Verglichen wurde Etanercept mit Infliximab (jeweils plus MTX).

Ein primärer Endpunkt wurde in der Vollpublikation nicht beschrieben.

Eine Therapieanpassung bei unzureichendem Ansprechen auf eine Intervention war nicht im Studiendesign inbegriffen (siehe Tabelle 336).

In Tabelle 337 und Tabelle 338 sind jeweils die relevanten Ein- und Ausschlusskriterien sowie die relevanten Vorbehandlungen zum Studieneinschluss genannt. So mussten die Patienten erwachsen sein (20 bis 60 Jahre), eine aktive RA aufweisen (ablesbar an den definierten Komponenten der Krankheitsaktivität) und seit mehr als 2 Jahren erkrankt sein. Es durften keine Kortikosteroide mit einer Dosis > 10 mg/Tag eingenommen werden. MTX war vor Studienbeginn auf eine stabile Dosis einzustellen.

Tabelle 339 und Tabelle 340 enthalten die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Vor- bzw. Begleitbehandlungen bei Studienbeginn. Die Patienten waren im Mittel 46 Jahre alt. Angaben zur Verteilung des Geschlechts und zur mittleren Erkrankungsdauer lagen nicht vor. Der mittlere körperliche Funktionsstatus war in der Etanercept + MTX-Gruppe etwas höher.

Insgesamt war der Anteil der Patienten, die die Studie vorzeitig abgebrochen hatten, mit einem Abbrecher je Behandlungsgruppe gering.

Es fehlten jeweils Angaben zur Anzahl von DMARDs, die die Patienten in der Vergangenheit eingenommen hatten, zu Dosierungen der MTX- und Kortikosteroidbegleitbehandlungen sowie dazu, wie viele Personen in der Studie eine Kortikosteroidtherapie erhalten hatten.

Tabelle 335: Eingeschlossene Studien – Übersicht (Etanercept vs. Infliximab)

Studie Bezeichnung	Studiendesign / Interventionen	Zahl der randomisierten Patienten	Studiendauer[a]	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Zielkriterien[b]
De Filippis 2006	RCT, offen, parallel 1. Etanercept 2 x 25 mg/Woche s. c. 2. Infliximab 3 mg/kg i. v., Woche 0, 2, 6 danach alle 8 Wochen Jeweils + MTX	Gesamtzahl: 32 1. 16 2. 16	54 Wochen	Italien Monozentrisch Zeitraum: k. A.	Primär: nicht genannt Sekundäre: Symptomatik, körperlicher Funktionsstatus

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Für die Nutzenbewertung relevante Studiendauer.
b: Extrahierte primäre Zielkriterien beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Extrahierte sekundäre Zielkriterien beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten Parametern für diese Nutzenbewertung.
i. v.: intravenös, k. A.: keine Angaben, MTX: Methotrexat, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, s. c.: subkutan

Tabelle 336: Charakterisierung der Behandlung in den eingeschlossenen Studien (Etanercept vs. Infliximab)

Studie	Gruppe / Intervention	Mögliche Therapieanpassung	Erlaubte Begleitbehandlungen[a]
De Filippis 2006	▪ Etanercept 2 x 25 mg + MTX ▪ Infliximab 3 mg/kg + MTX MTX: 10-12,5 mg/Woche	nicht zutreffend	▪ Kortikosteroide: Prednison oder Äquivalent: stabile Dosis (≤ 10 mg/Tag), kurzzeitige Dosiserhöhung (von max. 2 Wochen) ▪ NSAIDs inklusive COX2-Inhibitoren

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Hierunter werden ausschließlich relevante Begleittherapien dargestellt, z. B. Schmerztherapie, entzündungshemmende Medikamente oder Physiotherapie (sofern Daten hierzu vorliegen). Niedrig dosiertes ASS zur kardiovaskulären Prophylaxe wird nicht aufgeführt.
COX: Cyclooxygenase, MTX: Methotrexat, NSAID: nichtsteroidale Entzündungshemmer (non steroidal anti-inflammatory drug)

Tabelle 337: Relevante Ein- / Ausschlusskriterien (Etanercept vs. Infliximab)

Studie	Einschlusskriterien[a]	Ausschlusskriterien[b]
De Filippis 2006	▪ Alter: 20–60 Jahre ▪ Diagnose: überarbeitete ACR-Kriterien (1987) ▪ Komponenten der Krankheitsaktivität: ▫ > 3 geschwollene Gelenke[c], ▫ 3 der 4 nachfolgenden Kriterien: BSG > 28 mm/h, CRP > 1,9 mg/dL, Morgensteifigkeit > 45 min., > 5 geschwollene Gelenke und > 10 schmerzhafte Gelenke ▪ Krankheitsdauer: > 2 Jahre[d]	▪ Kortikosteroide > 10 mg/Tag (oder Prednison-Äquivalent)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.

a: Extrahierte relevante Einschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, Altersbeschränkung, Diagnose, Diagnosesystem und -kriterien, Funktionsklassen, Komponenten der Krankheitsaktivität, sofern vorhanden (wie geschwollene, schmerzhafte Gelenke, Schmerz, CRP usw.), Krankheitsdauer. Beschreibung der relevanten Vorbehandlungen zum Studieneinschluss siehe Tabelle 338

b: Extrahierte relevante Ausschlusskriterien beinhalten, sofern vorhanden, ausgeschlossene Vorbehandlungen (biotechnologisch und synthetisch hergestellte DMARDs), ausgeschlossene begleitende Schmerztherapien oder entzündungshemmende Therapien. Angaben zum Washout aus den Ausschlusskriterien sind in der Tabelle 338 dargestellt.

c: Anzahl untersuchter Gelenke nicht angegeben

d: in Vollpublikation Symptomdauer genannt.

ACR: American College of Rheumatology, BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRP: C-reaktives Protein, DMARD: Disease-Modifying Antirheumatic Drug

Tabelle 338: Beschreibung der relevanten Vorbehandlungen zum Studieneinschluss (Etanercept vs. Infliximab)

Studie	Vorbehandlung (inklusive Washout)
De Filippis 2006	▪ MTX: stabile Dosis von 10–15 mg/Woche ≥ 3 Monate vor Studienbeginn

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv:* unpublizierte Studie.

MTX: Methotrexat

Tabelle 339: Charakterisierung der Studienpopulationen (Etanercept vs. Infliximab)

Studie Gruppe	N[a]	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht w / m [%]	Erkrankungsdauer [Jahre]		Funktionsstatus [HAQ] MW (SD)	Studienabbrecher n (%)	Patienten mit Therapieanpassung n (%)
				MW (SD)	Median			
De Filippis 2006								
Etanercept + MTX	16	45 (14)	k. A.	k. A.	k. A.	1,89 (0,65)	1 (6)[b]	trifft nicht zu
Infliximab + MTX	16	47 (11)	k. A.	k. A.	k. A.	1,67 (0,68)	1 (6)[b]	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant
b: Prozentwerte: eigene Berechnung
HAQ: Health Assessment Questionnaire, k. A.: keine Angabe, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, n: Anzahl Patienten, SD: Standardabweichung, w / m: weiblich / männlich

Tabelle 340: Vor- und Begleitbehandlung zu Studienbeginn (Etanercept vs. Infliximab)

Studie Gruppe	N[a]	Vorbehandlung		Begleitbehandlung zu Studienbeginn		
		Anzahl DMARD[b] MW (SD)	Anzahl Patienten mit TNF-α-Inhibitoren in der Vergangenheit n (%)	MTX Dosis [mg/Woche] MW (SD)	Kortikosteroide	
					n (%)	Dosis [mg/Tag] MW (SD)
De Filippis 2006						
Etanercept + MTX	15	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Infliximab + MTX	15	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf andere Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.
b: synthetisch hergestellte DMARDs, sofern nicht anders vermerkt
DMARD: Disease-Modifying Antirheumatic Drug, k. A.: keine Angabe, MTX: Methotrextat, MW: Mittelwert, n: Anzahl Patienten mit Kortikosteroidbehandlung, SD: Standardabweichung, TNF: Tumornekrosefaktor

5.11.1.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Um darzustellen, mit welcher Sicherheit sich ein Effekt oder das Fehlen eines Effektes aus einer Studie ableiten lässt, erfolgte eine Bewertung des Verzerrungspotenzials der in den Studien berichteten Ergebnisse. Die Angaben zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene werden in den Abschnitten zu den einzelnen Endpunkten präsentiert.

Ergebnisse zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 341 beinhaltet die Bewertung des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studie zum Direktvergleich von Etanercept + MTX und Infliximab + MTX. Auf Studienebene wurde

für die Studie ein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund fehlender Verblindung sowie der fehlenden Beschreibung der Zuteilungsverdeckung abgeleitet.

Tabelle 341: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene (Etanercept vs. Infliximab)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelndes Personal			
De Filippis 1997	unklar[a]	unklar[a]	nein	nein	ja	ja	hoch[b]

a: Unzureichende Angaben in der Publikation
b: Fehlende Beschreibung der verdeckten Zuteilung und keine Verblindung.

5.11.2 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

5.11.2.1 Remission

Dieser Endpunkt wurde in der für den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studie zu Etanercept + MTX versus Infliximab + MTX nicht untersucht.

5.11.2.2 Symptomatik der rheumatoiden Arthritis

5.11.2.2.1 Schmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke

In der Studie De Filippis 2006 wurden die relativen Änderungen der Anzahl der schmerzhaften bzw. geschwollenen Gelenke im Vergleich zu Studienbeginn ausgewertet.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schmerzhaften Gelenken, geschwollenen Gelenken

Tabelle 342 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den relativen Änderungen der Anzahl der schmerzhaften Gelenke und der geschwollenen Gelenke auf Endpunktebene. Für die Studie De Filippis 2006 wurde für die Ergebnisse auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. Dies war auf das bereits hohe Verzerrungspotenzial auf Studienebene sowie die fehlende Verblindung der Endpunkterhebung zurückzuführen.

Tabelle 342: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte / geschwollene Gelenke (Etanercept vs. Infliximab)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
De Filippis 2006	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch[a]

a: keine Verblindung sowie hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene
ITT: Intention-to-Treat

Ergebnisse zu schmerzhaften Gelenken

In Tabelle 343 sind die Ergebnisse zu den relativen Änderungen der Anzahl der schmerzhaften Gelenke dargestellt.

Tabelle 343: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte Gelenke (Etanercept vs. Infliximab)

Studie **Gruppe**	**N[a]**	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studienende MW (SD)**	**Relative Änderung [%][b] verglichen zu Studienbeginn[c] MW[f] (SD)**	**Gruppen-unterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI][d]; p-Wert**
De Filippis 2006[e] (54 Wochen)					
Etanercept + MTX	15	22,40 (8,10)	k. A.	−61,3 (k. A)	−36,97 [−65,80, −8,14][g]; 0,018
Infliximab + MTX	15	20,93 (9,97)	k. A.	−24,33 (k. A.)	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: absolute Änderungen: keine Angabe
c: Negative Änderung bedeutet Verbesserung.
d: Negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Etanercept + MTX.
e: keine Angabe zum Joint-count
f: keine genauen Angaben in der Vollpublikation, vermutlich mittlere Änderungen
g: Eigene Berechnung aus relativen Änderungen in den Behandlungsgruppen und p-Wert des Effektschätzers.
k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung.

Die Studie zeigte für die relativen Änderungen der Anzahl der schmerzhaften Gelenke ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Etanercept + MTX. Das Ergebnis beruhte auf einer Einzelstudie mit einem endpunktbezogen hohen Verzerrungspotenzial.

Hieraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Etanercept gegenüber Infliximab hinsichtlich schmerzhafter Gelenke.

Ergebnisse zu geschwollenen Gelenken

In Tabelle 344 sind die Ergebnisse zu den relativen Änderungen der Anzahl der geschwollenen Gelenke dargestellt.

Tabelle 344: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – geschwollene Gelenke (Etanercept vs. Infliximab)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studien-ende MW (SD)**	**Relative Änderung [%]**[b] **verglichen zu Studienbeginn**[c] **MW**[e] **(SD)**	**Gruppen-unterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]; p-Wert**
De Filippis 2006[d] (54 Wochen)					
Etanercept + MTX	15	16,87 (7,31)	k. A.	−49,5 (k. A.)	k. A.; ≥ 0,05
Infliximab + MTX	15	14,73 (5,04)	k. A.	−45,3 (k. A.)	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: absolute Änderungen: keine Angabe
c: Negative Änderung bedeutet Verbesserung.
d: keine Angbe zum Joint-count
e: keine genauen Angaben in der Vollpublikation, vermutlich mittlere Änderungen
k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

Die Studie zeigte für die relativen Änderungen der Anzahl der geschwollenen Gelenke ein nicht statistisch signifikantes Ergebnis.

Hieraus ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen einer der beiden Prüfinterventionen hinsichtlich geschwollener Gelenke.

5.11.2.2.2 Schmerz

In der Studie De Filippis 2006 wurden die relativen Änderungen des Schmerzes im Vergleich zu Studienbeginn ausgewertet. Die Patienten hatten den Schmerz mittels einer visuellen Analogskala beurteilt (siehe Anhang E).

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Schmerz

Tabelle 345 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den relativen Änderungen auf der VAS zum Schmerz auf Endpunktebene. Für die Ergebnisse wurde auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. So lag bereits auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial vor, und die Endpunkterhebung war unverblindet durchgeführt.

Tabelle 345: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz (Etanercept vs. Infliximab)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
De Filippis 2006	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch[a]

a: keine Verblindung sowie hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene
ITT: Intention-to-Treat

Ergebnisse zum Schmerz

In Tabelle 346 sind die Ergebnisse zu den relativen Änderungen auf der VAS zum Schmerz dargestellt.

Tabelle 346: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz – VAS 100 mm (Etanercept vs. Infliximab)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studien-ende MW (SD)**	**Relative Änderung [%]**[b] **verglichen zu Studienbeginn**[c] **MW**[e] **(SD)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[d]**; p-Wert**
De Filippis 2006 (54 Wochen)					
Etanercept + MTX	15	60,67 (16,57)	k. A.	−43,06 (k. A.)	−21,96 [−37,54; −6,38][f]; 0,01
Infliximab + MTX	15	70,10 (14,14)	k. A.	−21,1 (k. A.)	

(Fortsetzung)

Tabelle 346: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz – VAS 100 mm (Etanercept vs. Infliximab (Fortsetzung)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: absolute Änderungen: keine Angabe
c: Negative Änderung bedeutet Verbesserung.
d: Negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Etanercept + MTX
e: keine genauen Angaben in der Vollpublikation, vermutlich mittlere Änderungen
f: Eigene Berechnung aus relativen Änderungen in den Behandlungsgruppen und p-Wert des Effektschätzers.
k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichun, VAS: visuelle Analogskala

Die Studie zeigte zu den relativen Änderungen auf der VAS zum Schmerz ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Etanercept + MTX. Da keine skalenspezifisch validierten bzw. etablierten Relevanzkriterien für den Gruppenunterschied oder keine Responderanalysen zu einer validierten bzw. etablierten MID vorlagen, wurde auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) für die Relevanzbewertung zurückgegriffen. Es zeigte sich eine SMD [95 %-KI] von −0,98 [−1,75; −0,22]. Das 95 %-KI der SMD lag vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von −0,2. Es wurde daher davon ausgegangen, dass der Effekt nicht in einem sicher irrelevanten Bereich lag. Das Ergebnis beruhte auf einer Einzelstudie mit einem endpunktbezogen hohen Verzerrungspotenzial.

Hieraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Etanercept gegenüber Infliximab hinsichtlich Schmerz.

5.11.2.2.3 Globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten

In der Studie De Filippis 2006 wurden die relativen Änderungen der globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten im Vergleich zu Studienbeginn ausgewertet. Die Patienten hatten die globale Einschätzung der Krankheitsaktivität mittels einer visuellen Analogskala beurteilt (siehe Anhang E).

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten

Tabelle 347 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den relativen Änderungen auf der VAS zur globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten auf Endpunktebene. Für die eingeschlossene Studie wurde auf Endpunktebene für die Ergebnisse ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. Dies war auf das hohe Verzerrungspotenzial zurückzuführen, das bereits auf Studienebene abgeleitet wurde und auf die unverblindete Endpunkterhebung.

Tabelle 347: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (Etanercept vs. Infliximab)

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich**	**Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können**	**Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene**
De Filippis 2006	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch[a]
a: keine Verblindung sowie hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene ITT: Intention-to-Treat						

Ergebnisse zur globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten

In Tabelle 348 sind die Ergebnisse zu den relativen Änderungen auf der VAS zur globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten dargestellt.

Tabelle 348: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten – VAS 100 mm (Etanercept vs. Infliximab)

Studie **Gruppe**	**N[a]**	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studien-ende MW (SD)**	**Relative Änderung [%][b] verglichen zu Studienbeginn[c] MW[e] (SD)**	**Gruppenunterschied** **Mittelwertdifferenz [95 %-KI][d]; p-Wert**
De Filippis 2006 (54 Wochen)					
Etanercept + MTX	15	64,33 (18,89)	k. A.	−50,6 (k. A.)	−28,4 [−45,53; −11,27][f]; 0,003
Infliximab + MTX	15	69,33 (16,57)	k. A.	−22,2 (k. A.)	
Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie. a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren. b: absolute Änderungen: keine Angabe c: Negative Änderung bedeutet Verbesserung. d: Negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Etanercept + MTX e: keine genauen Angaben in der Vollpublikation, vermutlich mittlere Änderungen f: Eigene Berechnung aus relativen Änderungen in den Behandlungsgruppen und p-Wert des Effektschätzers. k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, VAS: visuelle Analogskala					

Die Studie zeigte ein statistisch signifikantes Ergebnis für die relativen Änderungen auf der VAS zur globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten zugunsten von Etanercept + MTX gegenüber Infliximab + MTX. Da kein skalenspezifisch validiertes bzw. etabliertes Relevanzkriterium für den Gruppenunterschied oder keine Responderanalyse zu einer validierten bzw. etablierten MID vorlag, wurde auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) für die Relevanzbewertung zurückgegriffen. Es zeigte sich eine SMD [95 %-KI] von −1,15 [−1,94; −0,37]. Das 95 %-KI der SMD lag vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von −0,2. Es wurde daher davon ausgegangen, dass der Effekt nicht in einem sicher irrelevanten Bereich lag. Das Ergebnis beruhte auf einer Einzelstudie mit einem endpunktbezogen hohen Verzerrungspotenzial.

Hieraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Etanercept gegenüber Infliximab hinsichtlich der globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten.

5.11.2.2.4 Einschätzung der allgemeinen Gesundheit durch den Patienten

Die Einschätzung der allgemeinen Gesundheit durch den Patienten wurde in der für den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studie zu Etanercept + MTX versus Infliximab + MTX nicht untersucht.

5.11.2.2.5 Morgensteifigkeit

Morgensteifigkeit wurde in der für den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studie zu Etanercept + MTX versus Infliximab + MTX nicht untersucht.

5.11.2.2.6 Fatigue

Fatigue wurde in der für den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studie zu Etanercept + MTX versus Infliximab + MTX nicht untersucht.

5.11.2.2.7 Schlafqualität

Schlafqualität wurde in der für den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studie zu Etanercept + MTX versus Infliximab + MTX nicht untersucht.

5.11.2.2.8 Zusammenfassung der Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis

Es ergibt sich ein 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. Es ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von einer der beiden Prüfinterventionen im Hinblick auf geschwollene Gelenke.

5.11.2.3 Strukturelle Gelenkveränderungen

Strukturelle Gelenkveränderungen wurden in der für den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studie zu Etanercept + MTX versus Infliximab + MTX nicht untersucht.

5.11.2.4 Körperlicher Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens

Zur Erhebung des körperlichen Funktionsstatus wurde der HAQ eingesetzt (zur Beschreibung des Instruments siehe Anhang E). Die Ergebnisse des HAQ wurden sowohl als relative Änderungen im Vergleich zu Studienbeginn als auch mittels einer Responderanalyse ausgewertet. Als MID wurde zwar nicht der validierte Schwellenwert von 0,22 gewählt, sondern ausschließlich der Schwellenwert von 0,5. Dies stellt ein strengeres Kriterium als 0,22 dar. Er wurde für die vorliegende Nutzenbewertung akzeptiert (siehe Abschnitt 4.4.1). Da die Responderanalyse die primär relevante Analyse darstellt, finden sich die Ergebnisse zu den Änderungen des körperlichen Funktionsstatus ergänzend in Anhang H (siehe Tabelle 386).

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zum HAQ ist in Tabelle 349 dargestellt. Für die Ergebnisse wurde auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. Dies war auf das bereits auf Studienebene vorliegende hohe Verzerrungspotenzial sowie die fehlende Verblindung der Endpunkterhebung zurückzuführen.

Tabelle 349: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene: körperlicher Funktionsstatus (Etanercept vs. Infliximab)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
De Filippis 2006	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch[a]

a: keine Verblindung sowie hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene
ITT: Intention-to-Treat

Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus

Die Ergebnisse aus der Responderanalyse zum HAQ findet sich in Tabelle 350.

Tabelle 350: Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus – Responderanalyse (Etanercept vs. Infliximab)

Studie **Gruppe**	**Skala**	**N**[a]	**Patienten mit Response (Änderung ≤ −0,5**[b]**)**	
			n (%)	**Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert**
De Filippis (54 Wochen)				
Etanercept + MTX	HAQ	15	11 (73,3)[b]	OR[c]: 4,13 [0,88; 19,27]; 0,068[d]
Infliximab + MTX		15	6 (40)[b]	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung berücksichtigt wurden.
b: Prozentangaben ausschließlich aus Grafik ablesbar; n: eigene Berechnung
c: Eigene Berechnung, asymptotisch
d: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [217]).
HAQ: Health Assessment Questionnaire, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten mit Response, OR: Odds Ratio; SD: Standardabweichung

Für die Responderanalysen zum HAQ ≤ −0,5 zeigte sich ein nicht statistisch signifikantes Ergebnis.

Hieraus ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen einer der beiden Prüfinterventionen hinsichtlich des körperlichen Funktionsstatus.

5.11.2.5 Soziales Funktionsniveau (Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben)

Das soziale Funktionsniveau wurde in der für den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studie zu Etanercept + MTX versus Infliximab + MTX nicht untersucht.

5.11.2.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der für den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studie zu Etanercept + MTX versus Infliximab + MTX nicht untersucht.

5.11.2.7 Gesamtmortalität

Gesamtmortalität wurde in der für den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studie zu Etanercept + MTX versus Infliximab + MTX nicht untersucht.

5.11.2.8 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden in der für den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studie zu Etanercept + MTX versus Infliximab + MTX nicht untersucht.

5.11.3 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Es lagen keine für den vorliegenden Bericht relevanten Subgruppenanalysen, wie in Abschnitt 4.4.4 definiert, vor.

5.11.4 Zusammenfassung der Beleglage: Direktvergleich von Etanercept versus Infliximab

Eine ausführliche Zusammenfassung der Ergebnisse zum Vergleich Etanercept versus Infliximab findet sich in Abschnitt 5.12.

Tabelle 351 fasst zusammen, welche Vergleiche für die Untersuchung von Etanercept versus Infliximab vorlagen, die Anzahl der in den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studien sowie der Patienten.

Tabelle 351: Zusammenfassende Übersicht zu identifizierten Vergleichen, zur Anzahl eingeschlossener Studien und Patienten für Etanercept versus Infliximab

Intervention + MTX	Kontrolle + MTX	Anzahl der Studien	Anzahl der Patienten
Etanercept	Infliximab	1 (1 publiziert)	32
MTX: Methotrexat			

Tabelle 352 enthält die Information, für welche der insgesamt in allen Studien identifizierten patientenrelevanten Endpunkte bzw. Operationalisierungen Daten für die vorliegende Nutzenbewertung vorlagen, und auch die Zusammenfassung der Beleglage.

Tabelle 352: Zusammenfassung der Beleglage für Etanercept versus Infliximab

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						Schwerwiegende UE	Abbruch UE	UE	Schwerwiegende Infektionen	Infektionen
DV	-	⇗[a]	(⇔)	⇗[a]	⇗[a]	-	-	-	-	-	(⇔)	-	-	-	-	-	-	-	-

a: zugunsten von Etanercept
⇗: Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden der Prüfintervention
(⇔): kein Anhaltspunkt für, Hinweis auf, Beleg für einen (Zusatz-)Nutzen oder geringeren Schaden der Prüfintervention, aber Datenlage unzureichend
-: keine Daten berichtet
DV: Direktvergleich Etanercept vs Infliximab, KA: Krankheitsaktivität, UE: unerwünschte(s) Ereignis(se)

5.12 Zusammenfassung der Beleglage (alle Wirkstoffe)

Die Übersicht in Tabelle 353 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 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 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 enstprechende Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um den verzerrenden Einfluss zu untersuchen.

Tabelle 353: 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 (keine Vorbehandlung TNF-α-Inhibitoren)	Placebo	2 (1 publiziert)	401
(Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren)	Placebo	1 (1 publiziert)	205
Infliximab	Placebo	1 (1 publiziert)	174
	Sulfasalazin + Hydroxychloroquin	1 (1 publiziert)	258
Rituximab (keine Vorbehandlung mit Rituximab)	Placebo	1 (1 publiziert)	520
(nach fehlendem Ansprechen auf einen Zyklus Rituximab)	Placebo	1 (1 publiziert)	475
Tocilizumab (mehrheitlich ohne Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren)	Placebo	4 (2 publiziert)	2737
(Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren)	Placebo	1 (1 publiziert)	335
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 354 enthält die Zusammenfassung der Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung zu Abatacept, Informationen zur Anzahl vorliegender Studien für die jeweiligen Endpunkte sowie zum endpunktbezogenen Verzerrungspotenzial.

Tabelle 354: 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

(Fortsetzung)

Tabelle 354: 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	
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 ≤ −0,3: OR: 2,72 [2,14; 3,46] (4 / 3)
Soziales Funktionsniveau	nicht untersucht
Gesundheitsbezogene LQ	
Körperliche Gesundheit [SF-36, absolute Änderung][f]	4,48 [3,43; 5,54] / 0,49 [0,38; 0,61][e] (4 / 3)
Psychische Gesundheit [SF-36, absolute Änderung][f]	3,32 [2,18; 4,47] / heterogenes Ergebnis[e], 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)

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.

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

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 schmerzhafte 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 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 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 364 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 355 enthält die Zusammenfassung der vorliegenden Nutzenbewertung zu Adalimumab, Informationen zur Anzahl vorliegender Studien für die jeweiligen Endpunkte sowie zum endpunktbezogenen Verzerrungspotenzial.

Tabelle 355: 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 endpunktbezogen 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 355: 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 endpunktbezogen 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)

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.

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

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 schmerzhafte 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 SF-36 sowie den Teilbereich gemessen mit 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, schmerzhafte Gelenke und HAQ (Änderungen) hinsichtlich des potenziellen Effektmodifikators Geschlecht vor. Hier wurde jedoch keine Interaktion festgestellt. Damit lag kein Beleg für unterschiedliche Effekte bei Frauen und Männern vor.

In Tabelle 364 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 356 enthält die Zusammenfassung der Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung zu Anakinra, Informationen zur Anzahl vorliegender Studien für die jeweiligen Endpunkte sowie zum endpunktbezogenen Verzerrungspotenzial.

Tabelle 356: 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 Nutzenbewertung / 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 ≤ −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 356: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Anakinra (Fortsetzung)

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

Auf Studienebene lag für eine der beiden Studien ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Auf Endpunktebene war es ausschließlich für die Endpunkte mit stetigem Messniveau niedrig, da diese nur von der Studie mit 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 364 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 357 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 357: 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 endpunktbezogen 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][e]	3,94 [1,96; 5,93] / 0,27 [0,13; 0,41][d] (2 / 2)
Psychische Gesundheit [SF-36, absolute Änderung][e]	1,26 [−1,29; 3,80] (2 / 2)
EQ-5D-VAS 20 cm [Spanne von 0-100, absolute Änderung][e]	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 357: 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 endpunktbezogen 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. Die Studie hatte endpunktbezogen ein hohes Verzerrungspotenzial. Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurde der Effekt dieser Studie künstlich so verkleinert, sodass keine bedeutsame Heterogenität mehr vorlag. Dadurch konnte ein Gesamtschätzer berechnet werden, der statistisch signifikant 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 364 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 358 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 358: 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 Nutzenbewertung / 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	nicht untersucht	
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	nicht untersucht	
Arbeitsbeendigung		keine verwertbaren Ergebnisse
Reduktion der Arbeitstage		keine verwertbaren Ergebnisse
Arbeitsausfall		keine verwertbaren Ergebnisse

(Fortsetzung)

Tabelle 358: 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 Nutzenbewertung / 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])[g]	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)

a: Mittelwertdifferenz, sofern nicht anders vermerkt
b: Ergebnisse aufgrund sehr unterschiedlicher Studiendauern nicht metaanalytisch zusammengefasst.
c: DAS 28 unter Verwendung des Entzündungsparameters BSG.
d: Negative Effektschätzer bedeuten hier bessere Werte unter Etanercept + MTX
e: SMD in Form von Hedges' g zur Bewertung der Relevanz des statistisch signifikanten Unterschieds. Lag das 95 %-KI nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von −0,2 bzw. oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2, konnte ein irrelevanter Effekt nicht ausgeschlossen werden.
f: Keine Relevanzbewertung, da für den identischen Studienpool eine Responderanalyse vorlag
g: Positive Effektschätzer bedeuten hier bessere Werte unter Etanercept + MTX.
h: ausschließlich p-Wert in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt

BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, DAS: Disease Activity Score, 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

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, schmerzhafte 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 364 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 359 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 359: 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 Nutzenbewertung / 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		
Abolute 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: ≤ −0,25: OR: 3,41 [1,92; 6,05] ≤ −0,3: OR: 2,24 [1,28; 3,91] (1 / 1)	nicht untersucht[d]
Soziales Funktionsniveau		nicht untersucht[d]
Leistungsfähigkeit [VAS 10 cm, absolute Änderung][e]	−1,52 [−2,34; −0,70] / −0,49 [−0,77; −0,22][g] (1 / 1)	
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 359: 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 Nutzenbewertung / 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]
Gesamtmortalität [Todesfälle]	RD: 0,00 [−0,01; 0,01] (2 / 2)	p = 0,343[k] (1 / 1)
UAW		
Pat. mit mindestens 1 SUE	OR: 1,89 [0,64; 5,62] (2 / 2)	p = 0,300[k] (1 / 1)
Studienabbruch wegen UE	heterogenes Ergebnis[f], keine gleichgerichteten oder statistisch signifikanten Ergebnisse (2 / 2)	p = 0,264[k] (1 / 1)
Pat. mit mindestens 1 UE	OR: 1,32 [0,84; 2,10] (2 / 2)	p = 1,000[k] (1 / 1)
Pat.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)

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

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

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 Prüfintervention 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 Verzerrunspotenzial. 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 364 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 360 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 360: 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 360: 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 Nutzenbewertung / davon Anzahl Studien mit endpunktbezogen 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)

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

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

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 364 ist die Beleglage für Infliximab dargestellt.

Rituximab

Für Rituximab wurden für die vorliegende Fragestellung 2 Studien, jeweils zum Vergleich von Ritximab + 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 361 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 361: 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 361: 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 Nutzenbewertung / davon Anzahl Studien mit endpunktbezogen hohem Vzp)**	
Rituximab + MTX versus Placebo + MTX		
	Ohne Vorbehandlung mit Rituximab	**Nach fehlendem Ansprechen auf einen Zyklus Rituximab**
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Körperliche Gesundheit [SF-36, absolute Änderung][h]	4,92 [3,61; 6,24] / 0,67 [0,48; 0,85][e] (1 / 1)	0,1 [−1,71; 1,91]
Psychische Gesundheit [SF-36, absolute Änderung][h]	3,43 [1,63; 5,23] / 0,34 [0,16; 0,52][e] (1 / 1)	0,1 [−2,47; 2,67]
Gesamtmortalität [Todesfälle]	p = 1[i] (1 / 1)	p = 0,818[i] (1 / 1)
UAW		
Pat. mit mindestens 1 SUE	p = 0,313[i] (1 / 1)	p = 0,600[i] (1 / 1)
Studienabbruch wegen UE	p = 0,077[i] (1 / 1)	p = 0,302[i] (1 / 1)
Pat. mit mindestens 1 UE	p = 0,416[i] (1 / 1)	p = 0,035[i] (1 / 1)
Pat. mit mindestens 1 schwerwiegenden Infektion	p = 0,474[i] (1 / 1)	p = 0,894[i] (1 / 1)
Pat. mit mindestens 1 Infektion	p = 0,491[i] (1 / 1)	p = 0,541[i] (1 / 1)

a: Mittelwertdifferenz, sofern nicht anders vermerkt
b: Ergebnisse wurden aufgrund unterschiedlicher Fragestellungen der Studien und der daraus für die vorliegende Nutzenbewertung resultierenden unterschiedlichen Populationen nicht metaanalytisch zusammengefasst und getrennt voneinander interpretiert.
c: DAS 28 unter Verwendung des Entzündungsparameters BSG.
d: Negative Effektschätzer bedeuten hier bessere Werte unter Rituximab + MTX.
e: SMD in Form von Hedges' g zur Bewertung der Relevanz des statistisch signifikanten Unterschieds. Lag das 95 %-KI nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von −0,2 bzw. oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2, konnte ein irrelevanter Effekt nicht ausgeschlossen werden.
f: Im Studienbericht wurden negative Angaben als Verbesserung berichtet, was für das verwendete Instrument eigentlich umgekehrt ist.
g: Keine Relevanzbewertung, da für den identischen Studienpool eine Responderanalyse vorlag
h: Positive Effektschätzer bedeuten hier bessere Werte unter Rituximab + MTX.
i: ausschließlich p-Wert in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt

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

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, schmerzhafte 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 364 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 362 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 362: 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 362: 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; 087][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: ≤ −0,25: OR: 2,76 [2,05; 3,72] ≤ −0,3: OR: 2,68[1,98; 3,61] ≤ −0,5: OR: 2,92 [2,14; 3,98] ≤ −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 362: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Tocilizumab (Fortsetzung)

a: Mittelwertdifferenz, sofern nicht anders vermerkt
b: DAS 28 unter Verwendung des Entzündungsparameters BSG.
c: Negative Effektschätzer bedeuten hier bessere Werte unter Tocilizumab + MTX.
d: Ergebnis aus Meta-Analyse ohne Studie mit höherem Anteil Patienten mit Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren
e: SMD in Form von Hedges' g zur Bewertung der Relevanz des statistisch signifikanten Unterschieds. Lag das 95 %-KI nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von −0,2 bzw. oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2, konnte ein irrelevanter Effekt nicht ausgeschlossen werden.
f: Anteil nicht berücksichtigter Patienten in der Analyse > 30 % bzw. Gruppenunterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patienten in der Analyse ≥ 15 %: Daten nicht in die vorliegende Nutzenbewertung einbezogen.
g: Positive Effektschätzer bedeuten hier bessere Werte unter Tocilizumab + MTX.
h: ausschließlich p-Wert in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt

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, Vzp: Verzerrungspotenzial

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 schmerzhafte 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 Verzerungspotenzial 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 endpunktbezogen 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 364 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 363 enthält die Zusammenfassung der Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung des Direktvergleichs, Informationen zur Anzahl vorliegender Studien für die jeweiligen Endpunkte sowie zum endpunktbezogenen Verzerrungspotenzial.

Tabelle 363: 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 Nutzenbewertung / 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 ≥ 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: ≤ −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 364 ist die Beleglage für den Direktvergleich dargestellt.

Tabelle 364: Beleglage aller Wirkstoffe

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

(Fortsetzung)

Tabelle 364: 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 364: Beleglage aller Wirkstoffe (Fortsetzung)

a: gemessen mit dem HUI2 und HUI3
b: nicht mit ausreichend validiertem Messinstrument erhoben
c: Aufgrund fehlender Ergebnisse zum Single Utility Index sind die Ergebnisse zum EQ-5D nicht einschätzbar.
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.
e: keine Daten in die Nutzenbewertung aufgenommen, weil Anteil nicht berücksichtigter Patienten > 30 %.
f: zugunsten von Etanercept

⇑⇑: Beleg für einen (Zusatz-)Nutzen oder Beleg für einen geringeren Schaden der Prüfintervention
⇓⇓: Beleg für einen geringeren Nutzen oder Beleg für einen (höheren) Schaden der Prüfintervention

⇑: Hinweis auf einen (Zusatz-)Nutzen oder Hinweis auf einen geringeren Schaden der Prüfintervention

⇓: Hinweis auf einen geringeren Nutzen oder Hinweis auf einen Schaden der Prüfintervention

⇗: Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden der Prüfintervention

⇘: Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen oder Anhaltspunkt für einen höheren Schaden der Prüfintervention

⇔: kein Anhaltspunkt für, Hinweis auf, Beleg für einen (Zusatz-)Nutzen oder geringeren Schaden der Prüfintervention

(⇔): kein Anhaltspunkt für, Hinweis auf, Beleg für einen (Zusatz-)Nutzen oder geringeren Schaden der Prüfintervention, aber Datenlage unzureichend

⇑⇓: kein Anhaltspunkt für, Hinweis auf, Beleg für einen (Zusatz-)Nutzen oder geringeren Schaden der Prüfintervention, heterogenes Ergebnis

-: keine Daten berichtet

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

6 Diskussion

Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Nutzenbewertung einer Behandlung mit biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln im Vergleich untereinander, im Vergleich zu einem nicht biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln oder zu einer Behandlung ohne Therapieerweiterung (mit oder ohne Placebokontrolle) jeweils in der Zweitlinientherapie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. Zweitlinientherapie bedeutete für den vorliegenden Bericht den Einsatz von biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln bei Patienten, die mit mindestens einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum, darunter auch biotechnologisch hergestellte, vorbehandelt worden waren.

In die Nutzenbewertung wurden alle 9 zur Behandlung von Patienten mit rheumatoider Arthritis zugelassenen biotechnologisch hergestellten Arzneimittel (im Weiteren als bDMARDs bezeichnet) eingeschlossen: Abatacept, Adalimumab, Anakinra, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab, Rituximab und Tocilizumab.

6.1 Informationsbasis und Datenqualität

Zumeist lagen für die vorliegende Nutzenbewertung Studien im Vergleich zu Placebo + MTX vor (siehe hierzu auch Abschnitt 6.1.1).

6.1.1 Aktiv vergleichende Studien

Nur für 2 Wirkstoffe lagen für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Studien vor, in denen bDMARDs mit einer aktiven anderen Therapie verglichen wurden: Etanercept + MTX im Vergleich mit Infliximab + MTX (einziger Direktvergleich zwischen 2 Prüfinterventionen) und Infliximab im Vergleich mit der Kombination aus Hydroxychloroquin und Sulfasalazin + MTX. Abgesehen von diesen beiden Vergleichen konnten ausschließlich placebokontrollierte (+ MTX) Vergleiche eingeschlossen werden. Somit waren für die in der vorliegenden Nutzenbewertung relevanten Fragestellungen im Vergleich der bDMARDs untereinander oder im Vergleich zu einem nicht biotechnologisch hergestellten Arzneimittel nur in seltenen Fällen Aussagen möglich. Es wurden zwar noch Direktvergleiche aus 3 weiteren Studien identifiziert, diese konnten in der Nutzenbewertung aus den folgenden Gründen jedoch nicht berücksichtigt werden:

- Der Vergleich Abatacept + MTX vs. Infliximab + MTX aus der Studie IM101043 [129]: Das Applikationsintervall von Infliximab war nicht zulassungskonform (siehe Anhang F). Laut Studienbericht zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Anteilen der Patienten der Abatacept + MTX-Gruppe und der Infliximab+ MTX-Gruppe, die nach 24 Wochen eine Remission erreicht hatten. Darüber hinaus zeigte sich nach 24 Wochen jeweils weder für die Gesamtmortalität, Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse noch für die Gesamtrate von unerwünschten Ereignissen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Abatacept + MTX und Infliximab + MTX. Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigte sich ein statistisch signifikanter

Unterschied zugunsten von Abatacept + MTX. Für die Ergebnisse zu den schwerwiegenden Infektionen sowie der Gesamtrate der Infektionen wurden nicht statistisch signifikante Unterschiede berichtet.

- Die nicht firmengesponserte Studie von Cuomo et al. 2006 [219] zum Vergleich Adalimumab vs. Infliximab vs. Etanercept: Es lagen keine Daten für im Berichtsplan definierte patientenrelevante Endpunkte vor. Eine entsprechende Autorenanfrage blieb unbeantwortet (siehe Anhang J). Darüber hinaus war die Gabe von Infliximab nicht zulassungskonform.
- Die nicht firmengesponserte Studie von De Stefano et al. 2010 [220] zum Vergleich Adalimumab vs. Infliximab vs. Etanercept: In dieser Studie wurden auch Patienten untersucht, die eine andere Kombinationstherapie als MTX erhalten hatten. Eine Autorenanfrage nach Analysen für die für den vorliegenden Bericht relevante Teilpopulation blieb ebenfalls unbeantwortet (siehe Anhang J). Zudem wäre auch hier der Vergleich mit Infliximab nicht relevant gewesen, da die Dosis nicht zulassungskonform war.

Es zeigte sich, dass direkt vergleichende Studien nur selten von Herstellern selbst durchgeführt wurden, eine Ausnahme bildete hier die Studie IM101043. So waren sowohl die beiden aktiv vergleichenden Studien, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wurden, als auch Cuomo et al. 2006 und De Stefano et al. 2010 jeweils unabhängig durchgeführte Studien.

Insgesamt bleibt festzuhalten, dass aufgrund dieser geringen Anzahl an direkt vergleichenden Studien die vorliegenden Ergebnisse zu den Wirkstoffen nicht dazu geeignet sind, gesicherte quantitativ vergleichende Aussagen zum Nutzen für die vorliegende Fragestellung abzuleiten. Solche direkten Vergleichsstudien wären aber dafür notwendig.

Ein weiteres Argument zur Durchführung von direktvergleichenden Studien beschreiben Estellat et al. in einer Arbeit aus dem Jahr 2012 [221]. Sie stellten ebenfalls das Fehlen von Studien fest, die bDMARDs direkt miteinander vergleichen und dass Placebo die bevorzugteste Kontrollintervention darstellt (zum Teil erhalten die Patienten als Begleitbehandlung ein sDMARD und / oder Kortikosteroide). Laut den Autoren nahmen eine Vielzahl von Patienten an diesen Studien teil, ohne dass damit die Information geliefert wird, die für evidenzbasierte Entscheidungen notwendig sei. Die Autoren kritisieren, dass die Patienten der Kontrollgruppe einer Therapie ausgesetzt wurden, die bereits zuvor nicht oder unzureichend bei ihnen gewirkt hat. Sie beschreiben diese Situation sowohl für DMARD-naive Patienten, bDMARD-naive Patienten als auch für Patienten, die in der Vergangenheit bereits ein bDMARD eingenommen haben.

Vor dem Hintergrund der Vielzahl zugelassener bDMARDs ist das Fehlen von direktvergleichenden Studien nicht nachvollziehbar. Weitere Probleme, die im weiteren Verlauf der Diskussion adressiert werden, könnten durch direktvergleichende Studien

ebenfalls minimiert, wenn nicht sogar vermieden werden: das Fehlen von Langzeitergebnissen (siehe Abschnitt 6.1.3) sowie die hohe Rate von Patienten der Kontrollgruppe, die nach 12 bis 16 Wochen eine Therapieanpassung erhalten bzw. die Studie wegen Unwirksamkeit abgebochen hatten (siehe Abschnitt 6.1.5).

6.1.2 Ausschluss von Studien aufgrund des Zulassungsstatus

Insgesamt wurde 25 Studien alleine aufgrund des Zulassungsstatus ausgeschlossen (Abatacept: n = 2, Adalimumab: n = 2, Anakinra: n = 4, Certolizumab pegol: n = 2, Etanercept: n = 4, Golimumab: n = 1, Infliximab: n = 3, Rituximab; n = 2, Tocilizumab: n = 5). Diese Studien sind unter Angabe des genauen Ausschlussgrundes für den Nichteinschluss in Anhang F dargestellt. Für die mehrarmige Studie IM101043 wurde ausschließlich der Vergleich Abatacept + MTX vs. Infliximab + MTX aufgrund des Zulassungsstatus ausgeschlossen. Der häufigste Grund für den Ausschluss war jeweils die fehlende Kombination mit MTX. Die Anwendung der im vorliegenden Bericht untersuchten bDMARDs ist laut Fachinformationen und nach Rücksprache mit den verantwortlichen Zulassungsbehörden nur in Kombination mit MTX zugelassen. Die Wirkstoffe Adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept und Tocilizumab können laut Fachinformationen zwar als Monotherapie gegeben werden [27-29,32], aber nur nach oder bei MTX-Unverträglichkeit. Dieses Kriterium war aber von keiner ausgeschlossenen Studie erfüllt, die einen dieser Wirkstoffe in Monotherapie untersuchte. So wurde in den Ein- und Ausschlusskriterien nicht beschrieben, dass Patienten mit MTX-Unverträglichkeit eingeschlossen wurden.

6.1.3 Langzeitstudien

Für die meisten Studien, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wurden, dauerten die randomisierten Vergleiche maximal ein Jahr. Insbesondere zu Therapien für Patienten mit chronischen Erkrankungen wären allerdings Studien mit einer deutlich längeren Behandlungsdauer von Bedeutung und erforderlich, um auch Erkenntnisse über langfristige Therapieerfolge gewinnen zu können. Dass länger dauernde Studien mit der Aufrechterhaltung der randomisierten Zuteilung möglich sind, zeigten die ebenfalls eingeschlossenen (placebokontrollierten) Studien 0881A1-308-EU/AU (Etanercept, Studiendauer 3 Jahre) [139] und C0168T22 (Infliximab, 2 Jahre) [133]. Gerade für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis mit bDMARDs sind Langzeitstudien möglich, weil eine große Zahl von zugelassenen bDMARDs zur Verfügung steht. Somit könnten in direkt vergleichenden Studien alle Studienteilnehmer/-innen eine aktive Behandlung erhalten. Das würde neben den erforderlichen Langzeitergebnissen auch Daten zu bisher fehlenden Direktvergleichen (siehe oben) liefern.

6.1.4 Unpublizierte Daten

Insgesamt 4 von 28 der für die vorliegende Fragestellung eingeschlossenen Studien sind nicht publiziert. Bei separater Betrachtung der einzelnen Wirkstoffe zeigte sich, dass sich diese 4 Studien auf insgesamt 3 von 9 Wirkstoffen aufteilen: Unter den 4 nicht publizierten Studien

befindet sich eine von 5 Studien zu Abatacept, eine von 2 Studien zu Golimumab (die gleiche Population betreffend) und 2 von 4 Studien zu Tocilizumab. Die Studienberichte zu 2 dieser Studien (IM101071 [Abatacept] [130], WA17823 [Tocilizumab] [144]) stammen bereits aus dem Jahr 2008, sodass eine Publikation schon möglich wäre. Die Studienberichte der anderen beiden Studien (JNS012-JPN-03 [Golimumab] [136], ML21136 [Tocilizumab] [142]) wurden im Jahr 2010 fertiggestellt. In Studienregistern lagen nur für die Studien IM101071 und ML21136 Ergebnisberichte vor.

Im Jahr 2010 wurde eine Untersuchung von Ioannidis et al. [222] veröffentlicht, in der darauf hingewiesen wurde, dass Autoren von systematischen Übersichtsarbeiten oder Meta-Analysen auf publizierte Daten angewiesen seien. Am Beispiel der TNF-α-Inhibitoren untersuchten Ioannidis et al. den Anteil der publizierten Daten im Verhältnis zu der gesamten Evidenz. Hierfür durchsuchten sie MEDLINE und das Studienregister ClinicalTrial.gov nach RCT zu TNF-α-Inhibitoren. Die im Folgenden beschriebenen Angaben bezogen die Autoren auf die in den Studien eingeschlossenen Patientenzahlen, zumindest ließ sich das, wenn es nicht eindeutig aus dem Text hervorging, vermuten. So kamen sie zu dem Schluss, dass nur 46 % der vollständigen Datenlage durch die publizierten Studien abgedeckt wurden. In diese Berechnung gingen allerdings auch gerade erst abgeschlossene Studien ein, deren Veröffentlichung aus rein administrativen Gründen vielleicht noch gar nicht möglich war. Die Angabe von 46 % gilt für alle Anwendungsgebiete der TNF-α-Inhibitoren und alle TNF-α-Inhibitoren. Die Autoren schlüsselten dies aber auch nach Anwendungsgebiet und TNF-α-Inhibitoren auf. So gaben sie folgende Raten bezogen auf die Daten der in den Studien eingeschlossenen Patienten für das Anwendungsgebiet der rheumatoiden Arthritis an: Infliximab 77,1 %, Etanercept 19,3 %, Adalimumab 22,5 %, Certolizumab pegol 43,4 % und Golimumab 46,1 %.

Bezüglich der eingeschlossenen veröffentlichten Studien des vorliegenden Berichts ergaben sich bezogen auf die relevante Population die folgenden Raten: für Abatacept 95 %, für Golimumab 73 % und für Tocilizumab 54 %.

Nur für Golimumab kann hier eine vergleichende Aussage getroffen werden, da Abatacept und Tocilizumab nicht Gegenstand der Untersuchung von Ioannidis et al. waren. Die Rate veröffentlichter Daten zu Golimumab in der vorliegenden Nutzenbewertung lag deutlich über der bei Ioannidis et al.. Ein Grund für diese Abweichung könnte darin liegen, dass für den vorliegenden Bericht ein anderer Studienpool zugrunde lag, weil beispielsweise der Zulassungsstatus zu berücksichtigen war. Darüber hinaus blieb unklar , ob in die Berechnung von Ioannidis et al. auch Daten aus laufenden Studien eingingen.

6.1.5 Besondere Aspekte des Verzerrungspotenzials: mögliche Therapieanpassungen oder Studienabbruch wegen mangelnder Wirksamkeit

In 22 der 28 eingeschlossenen Studien war es für die Patienten möglich, nach unzureichender Wirksamkeit, meist 12 bis 16 Wochen nach Studienbeginn, eine Therapieanpassung zu

erhalten. Solche Therapieanpassungen wurden vor dem Hintergrund durchgeführt, um Patienten, die auf eine Therapie nicht ansprechen, eine Therapiealternative zur Verfügung stellen zu können. Die EMA empfiehlt, dass eine Placebokontrolle aus ethischen Gründen auf 3 bis 6 Monate zu begrenzen und ein Abbruch der Behandlung nach definierten Kriterien durchzuführen ist [25].

Therapieanpassungen wurden in den Studien entweder als „(Early) Escape(-Therapy)“ oder „Rescue-Therapy“ bezeichnet oder manchmal auch ohne besondere Bezeichnung beschrieben. Für den vorliegenden Bericht wurden diese Möglichkeiten unter dem Begriff „Therapieanpassung“ subsumiert.

In den meisten Studien wurden die Kriterien und Zeitpunkte für eine Therapieanpassung vorab definiert. Für die Auswertung wurden Werte der Patienten mit Therapieanpassung ebenfalls meist gesondert berücksichtigt. So wurden die Patienten beispielsweise wie Studienabbrecher berücksichtigt, indem sie entweder als Nonresponder berücksichtigt wurden oder ihr Wert zum Zeitpunkt der Therapieanpassung per LOCF weitergeführt wurde. Aus diesem Grund wurden auch Patienten mit Therapieanpassung und Patienten, die die Studie wegen fehlender Wirksamkeit abgebrochen hatten, in der vorliegenden Nutzenbewertung gleich behandelt. Auf der anderen Seite gab es jedoch auch Studien, in denen Werte nach Therapieanpassung nicht ersetzt, sondern in die Gesamtanalyse einbezogen wurden (z. B. in Abataceptstudien).

Als problematisch für das Verzerrungspotenzial wurden die zum Teil stark unterschiedlichen Häufigkeiten von Patienten in den Behandlungsgruppen angesehen, die eine Therapieanpassung erhalten hatten oder für die ein Studienabbruch wegen fehlender Wirksamkeit notwendig geworden war. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen betrugen zumeist mehr als 10 Prozentpunkte und gingen manchmal weit über 20 Prozentpunkte hinaus (z. B. Studien zu Abatacept, Certolizumab pegol, Tocilizumab) und traten immer häufiger in der Kontrollgruppe auf. Das heißt, in der Kontrollgruppe erhielten mehr Patienten eine Therapieanpassung als in der Gruppe der Prüfintervention bzw. brachen die Studie wegen fehlender Wirksamkeit vorzeitig ab.

Die beiden beschriebenen Vorgehensweisen, um Werte von Patienten mit Therapieanpassung in der Analyse zu berücksichtigen, können Verzerrungen mit sich bringen. So ist bei der Einbeziehung von Werten nach Therapieanpassung zwar der ITT-Aspekt adäquat berücksichtigt, aber es kann zu einem überlagerten Effekt durch die unter Therapieanpassung verabreichte Therapie kommen, sodass der Effekt der Prüfintervention selbst möglicherweise deshalb nicht unverzerrt geschätzt wird. Die Ersetzung von Werten nach Therapieanpassung bzw. Studienabbrüchen nach fehlender Wirksamkeit kann dahingegen bei hohen Gruppenunterschieden ebenfalls zu Verzerrungen führen, weil ein hoher Anteil an Werten ersetzt werden muss. Hohe Ersetzungsraten sind insbesondere dann problematisch, wenn unklar ist, ob die ersetzten Werte den tatsächlichen „wahren“ Werten ähneln. Für das mehrheitlich verwendete Verfahren LOCF kann davon nicht ausgegangen werden, da diese Ersetzungs-

strategie einen konstanten Verlauf des Endpunktes unterstellt. Weiterhin kann das Verfahren zu Verzerrungen führen, wenn das Fehlen der Beobachtungen nicht vollständig unabhängig von der Behandlung oder dem Zustand des Patienten ist. Die großen Unterschiede im Ersetzungsanteil bei den Auswertungen der hier betrachteten Endpunkte, die in vielen Fällen auf Unterschiede bei den Anteilen der Patienten mit Therapieanpassung oder Studienabbrecher zurückzuführen sind, sprechen gegen diese Annahme und damit gegen die Unverzerrtheit der resultierenden Schätzer. Für den vorliegenden Bericht wurden Gruppenunterschiede ab 10 Prozentpunkten als problematisch betrachtet und führten zu einem hohen Verzerrungspotenzial. Einzige Ausnahme bildete hier der Endpunkt Remission, sofern die Patienten ohnehin als Nonresponder in der Analyse berücksichtigt bzw. ihre Werte zum Zeitpunkt der Therapieanpassung oder Studienabbruch wegen fehlender Wirksamkeit fortgeschrieben wurden. Für diesen Endpunkt war davon auszugehen, dass diese Patienten keine Remission mehr erreicht hätten, wären sie bei der ihnen durch Randomisierung zugeteilten Therapie geblieben.

Ansonsten konnte bei anderen Endpunkten nicht davon ausgegangen werden, dass die mögliche Verzerrung gering oder konservativ ist im Sinne eines unterschätzten Effekts. In der deutlichen Mehrheit der betreffenden Fälle (z. B. der Endpunkte für die Symptomatik) waren im Studienverlauf Verbesserungen sowohl in den Gruppen der Prüfintervention wie in den Kontrollgruppen zu beobachten. In diesem Fall sind bei höheren Ersetzungsraten im Kontrollarm sogar betragsmäßig überschätzte Effekte denkbar. Für unerwünschte Ereignisse gilt, dass die beobachteten Unterschiede bei den Häufigkeiten die tatsächlichen Unterschiede überschätzen können, wenn in der Kontrollgruppe weniger Patienten für die gesamte Studiendauer beobachtet wurden.

Für den vorliegenden Bericht wurde festgelegt, Sensitivitätsanalysen für diejenigen Endpunkte und Studien durchzuführen (sofern nicht die Aussage „kein Beleg“ getroffen wurde), für die allein wegen bedeutsamer Unterschiede (Gruppenunterschiede > 10 Prozentpunkten) der Raten der Therapieanpassungen oder Abbrüche wegen fehlender Wirksamkeit zwischen den Behandlungsgruppen ein hohes Verzerrungspotenzial gesehen wurde (siehe Abschnitt 4.4.3). Falls eine solche Sensitivitätsanalyse das Ergebnis der ursprünglichen Analyse bestätigte in dem Sinne, dass der Effekt bestehen bleibt, so wurde die Aussage zum Nutzen bzw. Schaden nicht wegen eines hohen Verzerrrungspotenzials herabgestuft (zum Beispiel nicht von einem Beleg für einen Nutzen / Schaden auf einen Hinweis auf einen Nutzen / Schaden). Allerdings bleibt die Größe eines Effekts unklar. Das Ergebnis der Sensitivitätsanalyse, das eine in der Regel konservative untere Schranke darstellt, und das Ergebnis der ursprünglichen Analyse zeigen, wie die Größe des Effektschätzers unter verschiedenen Verzerrungsannahmen variiert.

In vielen Fällen waren die beobachteten Effekte in den einzelnen Studien bzw. den Meta-Analysen betragsmäßig so groß, dass sie in den Sensitivitätsanalysen weiterhin statistisch signifikant blieben. Bei den unerwünschten Ereignissen zeigten sie Sensitivitätsanalysen teilweise einen Effekt zugunsten der Prüfintervention. Dies sollte nicht als Indiz für einen

Vorteil der Prüfintervention missverstanden werden, sondern zeigt eher, dass der mögliche verzerrende Effekt quantitativ nicht gut eingeschätzt werden kann. Diese Unsicherheit führte dazu, dass in diesen Fällen zuvor festgestelle Einschätzungen zur Ergebnissicherheit auf Basis der Sensitivitätsanalysen nicht geändert wurden.

In mehreren Meta-Analysen waren die unter Sensitivitätsannahmen berechneten Effektschätzer heterogen. Sofern in der ursprünglichen Analyse keine Heterogenität vorhanden war, ist dies möglicherweise dadurch erklärbar, dass die Sensitivitätsanalysen unterschiedlich stark vom „wahren“ Effekt abweichende Schätzer ergaben.

Für den Endpunkt Gesamtmortalität wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt, da sich für alle Prüfinterventionen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der jeweiligen Prüf- und Kontrollintervention zeigte.

Zum Vergleich mit dem Vorgehen in der Literatur wurden Cochrane-Übersichtsarbeiten zu den Prüfinterventionen des vorliegenden Berichts [223-230] gesichtet. Unter diesen adressierte lediglich die von Ruiz et al. zu Certolizumab pegol aus dem Jahr 2011 [228] die Problematik hoher unterschiedlicher Abbrecherraten im Rahmen des „risk of bias“. Ruiz et al. trafen die allgemeine Aussage (d. h. nicht bezogen auf bestimmte Endpuknte), dass Unterschiede von bis zu 60 Prozentpunkten bei Studienabbrüchen wegen mangelnder Wirksamkeit nur ein geringes Verzerrungspotenzial hätten, gaben jedoch keine genaue Begründung hierfür an. Dieser Sicht konnte sich das Institut nicht anschließen.

6.1.6 Endpunkte

Krankheitsaktivität und Symptomatik der rheumatoiden Arthritis

In der Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan [231] wurde ausführlich diskutiert, warum die Teilminderungen der Krankheitsaktivität (z. B. ACR 20) nicht als patientenrelevanter Endpunkt für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen wurden, sondern ausschließlich die Remission. In der Anhörung des vorläufigen Berichtsplans wurde seitens des Instituts darauf hingewiesen, dass nicht zu befürchten sei, dass die patientenrelevanten Informationen zur Symptomatik wie Schmerz oder geschwollene Gelenke damit aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen seien. So wurden solche Ergebnisse für die Untersuchung des Endpunkts der Symptomatik der rheumatoiden Arthritis herangezogen.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden für jeden der untersuchten Wirkstoffe Ergebnisse zu mehreren Endpunkten eingeschlossen, die dem patientenrelevanten Endpunkt der Symptomatik der rheumatoiden Arthritis zugeordnet werden konnten. Damit kann davon ausgegangen werden, dass die Symptomatik in der vorliegenden Nutzenbewertung umfassend berücksichtigt wurde.

Die Krankheitsaktivität wurde aber in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht außer Acht gelassen. Zu ihrer Erhebung lagen nahezu für alle Wirkstoffe Ergebnisse zur Remission

(meist gemessen mittels DAS 28 ≤ 2,6) vor. Lediglich in den zum Wirkstoff Anakinra eingeschlossenen Studien wurde die Remission nicht untersucht. Die Remission wurde in den meisten Fällen mittels DAS 28 und des Remissionskriteriums von unter 2,6 gemessen. Dies stellt ein übliches Remissionskriterium dar [232]. Auf Basis dieses Kriteriums wurde für 4 der 9 Wirkstoffe ein Beleg für einen Nutzen, für einen Wirkstoff ein Hinweis auf einen Nutzen, im Fall von Rituximab ein Anhaltspunkt für einen Nutzen abgeleitet. In der einzigen relevanten Studie zum Wirkstoff Adalimumab wurde die Remission über den ACR 100 gemessen. Dies stellt im Vergleich zum DAS 28 < 2,6 ein sehr strenges Kriterium dar, da die Patienten praktisch frei von Symptomen sein müssen. In der Studie hatte nach diesem Kriterium kein Patient eine Remission erreicht.

Strukturelle Gelenkveränderungen

In der Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan [231] wurde ebenfalls ausführlich diskutiert, welche Unsicherheiten des aktuellen Kenntnisstands dazu führten, radiografische Veränderungen für die vorliegende Bewertung nicht als patientenrelevanten Endpunkt zu definieren. Es wurde aber der Endpunkt der strukturellen Gelenkveränderungen (wie Deformitäten, Versteifungen, Kontrakturen) als patientenrelevant definiert. Dieser Endpunkt wurde jedoch in keiner der eingeschlossenen Studien in einer für die vorliegende Nutzenbewertung verwertbaren Art (unmittelbar sichtbare strukturelle Gelenkveränderungen) untersucht. Aufgrund der kurzen Studiendauer (bis zu einem Jahr, siehe oben) der meisten Studien und unter Berücksichtigung der langen Dauer, bis bei einem Patienten manifeste und sichtbare strukturelle Gelenkveränderungen auftreten, wären diese Studien nicht geeignet gewesen, Unterschiede zwischen den Interventionen nachzuweisen. Allerdings muss dazu gesagt werden, dass in den Studien auch kein Ansatz erkennbar war, diesen Endpunkt zu untersuchen. Einigen der eingeschlossenen Studien schloss sich eine einarmige Follow-up-Phase an. Diese wäre zwar für die vorliegende Bewertung nicht relevant gewesen, aber es stellt sich trotzdem die Frage, wieso in den Studien nicht erhoben wurde, ob die Patienten strukturelle Gelenkveränderungen (wie Deformitäten, Versteifungen, Kontrakturen) entwickelten. Nur die Studiendauer allein kann aus Sicht des IQWiG hierfür keine ausreichende Erklärung sein. Selbst wenn in die vorliegende Nutzenbewertung solche unkontrollierten Follow-up-Phasen von Studien aufgenommen worden wären, hätte sich also hierdurch kein Kenntnisgewinn für diesen Endpunkt ergeben.

Eine Voraussetzung, um strukturelle Gelenkveränderungen zu minimieren oder zu verhindern, könnte eine radiologische Nullprogression (= Anteil von Patienten ohne radiografische Veränderung) sein. Ob diese einen validen Surrogatendpunkt für das Auftreten von strukturellen Gelenkveränderungen darstellt, ist derzeit aber unklar. Die Ergebnisse zur radiologischen Nullprogression sind dennoch ergänzend in Anhang I dargestellt. Insgesamt wurde dieser Endpunkt nur von 9 der 28 für die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien untersucht.

6.1.7 Potenzielle Effektmodifikatoren

Im Berichtsplan wurde festgelegt, die potenziellen Effektmodifikatoren Geschlecht, Alter und Art der Vorbehandlung zu untersuchen. Geschlecht und Alter konnten nicht als potenzielle Effektmodifikatoren identifiziert werden. Für die Art der Vorbehandlung lag ausschließlich aus einer Studie (Tocilizumab) eine adäquate Subgruppenanalyse vor. Hierbei wurde untersucht, ob die Anzahl in der Vergangenheit eingenommener TNF-α-Inhibitoren den Effekt modifizieren könnte. Es lag zwar ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vor, aufgrund der hohen Unsicherheit wurde aber auf Basis dieser Ergebnisse kein Beleg für einen Schaden von Tocilizumab abgeleitet.

Ergebnisse aus Studien, die ausschließlich Patienten einschlossen, die bereits in der Vergangenheit mit einem TNF-α-Inhibitor behandelt waren, wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung getrennt von den Ergebnissen aus Studien betrachtet, in denen die Patienten (mehrheitlich) so nicht vorbehandelt waren. Aufgrund des unterschiedlich fortgeschrittenen Erkrankungsstadiums wurden die Populationen nicht als vergleichbar angesehen. Dies war jeweils für eine Studie für die Wirkstoffe Golimumab (Studie C0524T11) und Tocilizumab (Studie WA18062) der Fall.

Zur Nutzenbewertung der Wirkstoffe Abatacept und Tocilizumab lag darüber hinaus jeweils eine Studie vor (IM101071 und ML21136), in der Patienten mit einer Vorbehandlung mit einem TNF-α-Inhibitor eingeschlossen wurden, aber die Patienten mehrheitlich keine solche Vorbehandlung erhalten hatten. Wurde eine bedeutsame Heterogenität ($p < 0,2$) beobachtet, wurde für die vorliegende Nutzenbewertung überprüft, ob die Vorbehandlung mit einem TNF-α-Inhibitor als erklärender Faktor für die Heterogenität infrage kam. Für die Studie IM101071 zu Abatacept kam dies von 7 Endpunkten, für die eine bedeutsame Heterogenität vorlag, für 3 Endpunkte zur Symptomatik infrage (geschwollene Gelenke, globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten und Morgensteifigkeit). In diesen Fällen waren die Ergebnisse in allen Studien konsistent statistisch signifikant zugunsten von Abatacept + MTX. Für die Studie ML21136 zu Tocilizumab gingen nur selten Ergebnisse in die vorliegende Nutzenbewertung ein. So zeigte sich von 2 Endpunkten nur für die schmerzhaften Gelenke eine bedeutsame Heterognität. In diesen Fällen waren die Ergebnisse in allen Studien konsistent statistisch signifikant zugunsten von Tocilizumab + MTX. Für diese kam die Vorbehandlung mit einem TNF-α-Inhibitor als erklärender Faktor infrage. Darüber, ob die Art der Vorbehandlung ein Effektmodifikator ist, konnte im Rahmen der vorliegdenden Nutzenbewertung keine abschließende Aussage getroffen werden.

Über die im Berichtsplan definierten potenziellen Effektmodifikatoren hinausgehend wurden keine weiteren identifiziert.

6.1.8 Vergleich der Ergebnisse mit anderen systematischen Übersichten

Außer für Rituximab lagen für jeden Wirkstoff systematische Übersichtsarbeiten der Cochrane Collaboration vor [223-230]. Der Studienpool umfasste jeweils den Studienpool der

vorliegenden Nutzenbewertung, aber ging auch darüber hinaus. Dies ist auf unterschiedliche Einschlusskriterien für relevante Studien zurückzuführen. Teilweise wurden auch Studien kürzerer Dauer eingeschlossen. Darüber hinaus gab es keine Beschränkungen in den Übersichtsarbeiten auf die zulassungskonforme Anwendung der Wirkstoffe und, abgesehen von der systematischen Übersichtsarbeit zu Certolizumab pegol [228], keine Einschränkung auf Patienten mit nicht adäquatem Ansprechen auf sDMARDs. Dass in die vorliegende Nutzenbewertung auch unpublizierte Studien eingeschlossen wurden, war für die Unterschiede im Studienpool nicht ausschlaggebend. Von den oben beschriebenen unpublizierten Studien hätte theoretisch nur die Studie WA17823 zu Tocilizumab bereits in der systematischen Cochrane-Übersichtsarbeit enthalten sein können, da das Recherchedatum im Juni 2009 war, also nach Fertigstellung des Studienberichts.

Die systematische Übersichtsarbeit der Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) [233] aus dem Jahr 2010 lieferte Ergebnisse zu allen Wirkstoffen bis auf Tocilizumab. Auch hier fehlten die unpublizierten Studien.

Mehrheitlich widersprachen die Ergebnisse dieser systematischen Übersichtsarbeiten nicht den Ergebnissen der vorliegenden Nutzenbewertung. Die Cochrane-Übersichtsarbeit zu Abatacept [225] konnte für den Vergleich der Ergebnisse nicht verwendet werden, da nur für den für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevanten Endpunkt der Teilminderungen der Krankheitsaktivität Auswertungen zur zulassungskonformen Dosierung vorlagen. Für Anakinra berichtete die Cochrane-Übersichtsarbeit [226] für die HAQ-Veränderungen ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Anakinra. Auch die systematische Übersichtsarbeit des CADTH kommt zu keinem abweichenden Ergebnis. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde maßgeblich die Responderanalyse zu diesem Endpunkt für die Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt. Auf Basis dieses Ergebnisses wurde ein Hinweis auf einen Nutzen von Anakinra hinsichtlich des körperlichen Funktionsstatus abgeleitet. Für Certolizumab pegol kam die Cochrane-Übersichtsarbeit [228] im Gegensatz zur vorliegenden Nutzenbewertung für die psychische Komponente des SF-36 zu einem statistisch signifikanten Ergebnis. Das Ergebnis der Cochrane-Übersichtsarbeit beruhte auf einem anderen Studienpool, so kamen dort noch Studien mit anderer Studiendauer bzw. nicht berücksichtigten Zulassungsstatus hinzu. Zu Etanercept fanden sich in der entsprechenden Cochrane-Übersichtsarbeit [223] keine Ergebnisse zu im vorliegenden Bericht als patientenrelevant definierten Endpunkten, obwohl dies für die Übersichtsarbeit geplant war. Zu Infliximab untersuchte die Cochrane-Übersichtsarbeit [224] ausschließlich die Daten nach 52 und nicht nach 102 Wochen, welche für die vorliegende Nutzenbewertung relevant waren.

Ein im Auftrag des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) erstellter HTA (Malottki et al. [234]) aus dem Jahr 2009 untersuchte die Wirkstoffe Abatacept, Adalimumab, Etanercept, Infliximab und Rituximab. Neben den Kosten sollte in diesem HTA auch die Wirksamkeit untersucht werden. Ein Vergleich von Ergebnissen dieser Übersichtsarbeit mit denen der vorliegenden Nutzenbewertung war nicht sinnvoll. So wurden nur für Abatacept, Rituximab und Infliximab jeweils ein RCT identifiziert. Die RCTs zu

Abatacept (ATTAIN) [235] und Infliximab (OPPOSITE) [236] wurden jeweils aus der vorliegenden Nutzenbewertung ausgeschlossen, weil weniger als 80 % der Patienten zulassungskonform mit MTX behandelt worden waren (ATTAIN) bzw. die Studiendauer für den relevanten Vergleich zu kurz war (OPPOSITE). Für Rituximab wurde dieselbe Studie wie für den vorliegenden Bericht identifiziert [140]. Daten zu Remission wurden von Malottki et al. nicht untersucht. So lagen nur für HAQ-Responderanalysen für den relevanten Zeitraum Daten vor. Sie kamen hier nicht zu abweichenden Ergebnissen.

7 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 Prüfinterventionen hinsichtlich der Symptomatik der rheumatoiden Arthritis bezogen auf geschwollene Gelenke, hinsichtlich des körperlichen Funktionsstatus und
- keinen Beleg für einen Zusatznutzen einer der beiden Prüfinterventionen 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 Prüfinterventionen im Hinblick auf Gesamtmortalität 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 Gesamtmortalität, 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 Gesamtmortalität 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 Etancept 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.

8 Liste der eingeschlossenen Studien

Abatacept

IM101031 (ASSURE)

Bristol-Myers Squibb. A phase III, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical use study to evaluate the safety and tolerability of BMS-188667 administered intravenously to subjects with active rheumatoid arthritis (RA) with or without medical co-morbidities receiving disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) and/or biologics approved for RA: study IM101031; final study report for the double blind period [unveröffentlicht]. 2005.

Weinblatt M, Combe B, Covucci A, Aranda R, Becker JC, Keystone E. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: a one-year randomized, placebo-controlled study. Arthritis Rheum 2006; 54(9): 2807-2816.

Bristol-Myers Squibb. A phase III, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical use study to evaluate the safety and tolerability of BMS-188667 administered intravenously to subjects with active rheumatoid arthritis (RA) with or without medical co-morbidities receiving disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) and/or biologics approved for RA: study no IM101031; clinical study report synopsis [online]. In: BMS Clinical Trial Results. 29.10.2004 [Zugriff: 16.11.2010]. URL: http://ctr.bms.com/pdf//IM101031.pdf.

IM101043 (ATTEST)

Bristol-Myers Squibb. A phase III, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled comparative study of abatacept or infliximab in combination with methotrexate in controlling disease activity in subjects with rheumtoid arthritis having an inadequate clinical response to methotrexate: study IM101043; clinical study report [unveröffenlicht]. 2006.

Schiff M, Keiserman M, Codding C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. Ann Rheum Dis 2008; 67(8): 1096-1103.

Bristol-Myers Squibb. A phase III, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled comparative study of abatacept or infliximab in combination with methotrexate in controlling disease activity in subjects with rheumatoid arthritis having an inadequate clinical response to methotrexate: study no IM101043; clinical study report synopsis [online]. In: BMS Clinical Trial Results. 05.09.2006 [Zugriff: 16.11.2010]. URL: http://ctr.bms.com/pdf//IM101043.pdf.

IM101071

Bristol-Myers Squibb. A phase II, multi-center, randomized, double-blind, placebo controlled, dose-response study to evaluate the safety and clinical efficacy of two different doses of abatacept (BMS-188667) administered intravenously to Japanese subjects with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: study IM101-071; clinical study report [unveröffentlicht]. 2008.

Bristol-Myers Squibb. A phase II, multi-center, randomized, double-blind, placebo controlled, dose-response study to evaluate the safety and clinical efficacy of two different doses of abatacept (BMS-188667) administered intravenously to Japanese subjects with active rheumatoid arthritis while receiving methotrexate: study no IM101071; executive summary [online]. In: BMS Clinical Trial Results. 05.03.2008 [Zugriff: 15.11.2010]. URL: http://ctr.bms.com/pdf//IM101071.pdf.

IM101100

Bristol-Myers Squibb. A phase IIb, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety and clinical efficacy of two different doses of BMS-188667 administered intravenously to subjects with active rheumatoid arthritis while receiving methotrexate: study IM101100; clinical study report [unveröffentlicht]. 2005.

Emery P, Kosinski M, Li T, Martin M, Williams GR, Becker JC et al. Treatment of rheumatoid arthritis patients with abatacept and methotrexate significantly improved health-related quality of life. J Rheumatol 2006; 33(4): 681-689.

Kremer JM, Dougados M, Emery P, Durez P, Sibilia J, Shergy W et al. Erratum: "Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase IIb, double-blind, randomized, placebo-controlled trial" (Arthritis Rheum 2005; 52(8): 2263-2271). Arthritis Rheum 2005; 52(10): 3321.

Kremer JM, Dougados M, Emery P, Durez P, Sibilia J, Shergy W et al. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase IIb, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2005; 52(8): 2263-2271.

Kremer JM, Westhovens R, Leon M, Di Giorgio E, Alten R, Steinfeld S et al. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig. N Engl J Med 2003; 349(20): 1907-1915.

Martin M, Kosinski M, Bjorner JB, Ware JE Jr, Maclean R, Li T. Item response theory methods can improve the measurement of physical function by combining the modified health assessment questionnaire and the SF-36 physical function scale. Qual Life Res 2007; 16(4): 647-660.

Weisman MH, Durez P, Hallegua D, Aranda R, Becker JC, Nuamah I et al. Reduction of inflammatory biomarker response by abatacept in treatment of rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2006; 33(11): 2162-2166.

Bristol-Myers Squibb. A phase IIb, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety and clinical efficacy of two different doses of BMS-188667 (Abatacept) administered intravenously to subjects with active rheumatoid arthritis while receiving methotrexate: study no IM101100; clinical study report synopsis [online]. In: BMS Clinical Trial Results. 15.06.2004 [Zugriff: 16.11.2010]. URL: http://ctr.bms.com/pdf//IM101100.pdf.

IM101102 (AIM)

Bristol-Myers Squibb. A phase III, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of BMS-188667 in combination with methotrexate vs. methotrexate alone in subjects with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: study IM101102; clinical study report [unveröffentlicht]. 2005.

Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. Ann Intern Med 2006; 144(12): 865-876.

Li T, Gignac M, Wells G, Shen S, Westhovens R. Decreased external home help use with improved clinical status in rheumatoid arthritis: an exploratory analysis of the Abatacept in Inadequate responders to Methotrexate (AIM) trial. Clin Ther 2008; 30(4): 734-748.

Russell AS, Wallenstein GV, Li T, Martin MC, Maclean R, Blaisdell B et al. Abatacept improves both the physical and mental health of patients with rheumatoid arthritis who have inadequate response to methotrexate treatment. Ann Rheum Dis 2007; 66(2): 189-194.

Bristol-Myers Squibb. A phase III, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of BMS-188667 in combination with methotrexate vs. methotrexate alone in subjects with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: study no IM101102; clinical study report synopsis [online]. In: BMS Clinical Trial Results. 07.10.2004 [Zugriff: 16.11.2010]. URL: http://ctr.bms.com/pdf//IM101102.pdf.

Adalimumab

DE009 (ARMADA)

Knoll Pharmaceutical Company, Abbott Laboratories. A multicenter randomized placebo-controlled phase II study of the human anti-TNF antibody D2E7 administered as subcutanous injections in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: study DE009; final clinical study report [unveröffentlicht]. 2002.

Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. Arthritis Rheum 2003; 48(1): 35-45.

DE019

Knoll, Abbott Laboratories. A multicenter randomized double-blind placebocontrolled study of the human anti-TNF monoclonal antibody D2E7 in rheumatoid arthritis patientes currently receiving treatment with methotrexate (1-year-report): study DE019; final clinical study report [unveröffentlicht]. 2002.

Jamal S, Patra K, Keystone EC. Adalimumab response in patients with early versus established rheumatoid arthritis: DE019 randomized controlled trial subanalysis. Clin Rheumatol 2009; 28(4): 413-419.

Keystone EC, Haraoui B, Bykerk VP. Role of adalimumab in the treatment of early rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2003; 21(5 Suppl 31): S198-S199.

Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. Arthritis Rheum 2004; 50(5): 1400-1411.DE031 (STAR)

Knoll Pharmaceutical Company, Abbott Laboratories. A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the safety of human anti-TNF monoclonal antibody adalimumab in patients with active rheumatoid arthritis: study DE031; final clinical study report [unveröffentlicht]. 2002.

Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, Strand V, Birbara CA, Copagnone D et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). J Rheumatol 2003; 30(12): 2563-2571.

Kaplan RM, Groessl EJ, Sengupta N, Sieber WJ, Ganiats TG. Comparison of measured utility scores and imputed scores from the SF-36 in patients with rheumatoid arthritis. Med Care 2005; 43(1): 79-87.M02-556

Abbott Laboratories. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of the human anti-TNF antibody adalimumab administered as subcutaneous injections in Korean rheumatoid arthritis subjects treated with methotrexate: study M02-556; clinical study report, amendment 1 [unveröffentlicht]. 2004.

Kim HY, Lee HY, Song YW. Erratum: "A randomized, double-blind, place III study of the human anti-tumor necrosis factor antibody adalimumab administered as subcutaneous injections in Korean rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate" (APLAR Journal of Rheumatology 2007; 10(1): 9-16). APLAR Journal of Rheumatology 2007; 10(2): 166.

Kim HY, Lee SK, Song YW, Yoo DH, Koh EM, Yoo B et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of the human anti-tumor necrosis factor antibody adalimumab administered as subcutaneous injections in Korean rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. APLAR Journal of Rheumatology 2007; 10(1): 9-16.

Anakinra

990145

Amgen. A multicenter, blinded, randomized, placebo-controlled trial to study the ability of IL-1ra (anakinra) to retard joint destruction, and evaluate the long term safety of IL-1ra, in subjects with rheumatoid arthritis: study 990145; clinical study report [unveröffentlicht]. 2002.

Cohen SB, Moreland LW, Cush JJ, Greenwald MW, Block S, Shergy WJ et al. A multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate. Ann Rheum Dis 2004; 63(9): 1062-1068.

990757

Amgen. A multicenter, randomized, blinded, placebo-controlled study to describe long-term safety of daily subcutaneous injections of anakinra (r-metHulL-1ra) in patients with rheumatoid arthritis: study 990757; clinical study report [unveröffentlicht] 2000.

Fleischmann RM, Schechtman J, Bennett R, Handel ML, Burmester GR, Tesser J et al. Anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist (r-metHuIL-1ra), in patients with rheumatoid arthritis: a large, international, multicenter, placebo-controlled trial. Arthritis & Rheumatism 2003; 48(4): 927-934.

Schiff MH, DiVittorio G, Tesser J, Fleischmann R, Schechtman J, Hartman S et al. The safety of anakinra in high-risk patients with active rheumatoid arthritis: six-month observations of patients with comorbid conditions. Arthritis Rheum 2004; 50(6): 1752-1760.

Tesser J, Fleischmann R, Dore R, Bennett R, Solinger A, Joh T et al. Concomitant medication use in a large, international, multicenter, placebo controlled trial of anakinra, a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2004; 31(4): 649-654.

Certolizumab pegol

CDP870-027 (RAPID 1)

UCB. A phase III multicenter, double blind, placebo-controlled, parallel group 52-week study to assess the efficacy and safety of 2 dose regimens of lyophilized CDP870 given subcutaneously as additional medication to methotrexate in the treatment of signs and symptoms and preventing structural damage in patients with active rheumatoid arthritis who have an incomplete response to methotrexate: study C87027; clinical study report [unveröffentlicht]. 2007.

Keystone E, Van der Heijde D, Mason D Jr, Landewe R, Van Vollenhoven R, Combe B et al. Erratum: "Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study" (Arthritis Rheum 2008; 58(11): 3319-3329). Arthritis Rheum 2009; 60(5): 1249.

Keystone E, Van der Heijde D, Mason D Jr, Landewe R, Van Vollenhoven R, Combe B et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Arthritis Rheum 2008; 58(11): 3319-3329.

Strand V, Mease P, Burmester GR, Nikai E, Coteur G, Van Vollenhoven R et al. Rapid and sustained improvements in health-related quality of life, fatigue, and other patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis patients treated with certolizumab pegol plus methotrexate over 1 year: results from the RAPID 1 randomized controlled trial. Arthritis Res Ther 2009; 11(6): R170.Van Vollenhoven RF, Felson D, Strand V, Weinblatt ME, Luijtens K, Keystone EC. ACR hybrid analysis of certolizumab pegol plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: data from the RAPID 1 trial. Arthritis Care Res 2010; 63(1): 128-134.

UCB. A Phase III multicentre, double blind, placebo-controlled, parallel group 52-week study to assess the efficacy and safety of 2 dose regimens of lyophilized CDP870 given subcutaneously as additional medication to methotrexate in the treatment of signs and symptoms and preventing structural damage in patients with active rheumatoid arthritis who have an incomplete response to methotrexate: study no C87027; clinical study summary [online]. In: UCB Clinical Trials Study Results. 04.06.2008 [Zugriff: 09.03.2012]. URL: http://www.ucb.com/_up/ucb_com_patients/documents/C87027_CSS_20080604.pdf.

CDP870-050 (RAPID 2)

UCB. A phase III, multi-center, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, 24-week study to assess the efficacy and safety of 2 dose regimens of liquid certolizumab pegol as additional medication to methotrexate in the treatment of signs and symptoms of rheumatoid arthritis and in prevention of joint damage in patients with active rheumatoid arthritis who have an incomplete response to methotrexate: study C87050; clinical study report [unveröffentlicht]. 2008.

Smolen J, Landewe RB, Mease P, Brzezicki J, Mason D, Luijtens K et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study; a randomised controlled trial. Ann Rheum Dis 2009; 68(6): 797-804.UCB. A phase III, multi–center, double–blind, placebo–controlled, parallel-group, 24–week study to assess the efficacy and safety of 2 dose regimens of liquid certolizumab pegol as additional medication to methotrexate in the treatment of signs and symptoms of rheumatoid arthritis and in prevention of joint damage in patients with active rheumatoid arthritis who have an incomplete response to methotrexate: study no C87050; clinical study summary [online]. In: UCB Clinical Trials Study Results. 04.06.2008 [Zugriff: 09.03.2012]. URL: http://www.ucb.com/_up/ucb_com_patients/documents/C87050_CSS_20080604.pdf.

Etanercept

16.0014

Wyeth-Ayerst Research. A randomized, double-blind phase II/III study of recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75) fusion protein (TNFR:Fc) in patients with active rheumatoid arthritis receiving methotrexate (MTX): study 16.0014; clinical study report [unveröffentlicht]. 1998.

Bankhurst AD. Etanercept and methotrexate combination therapy. Clin Exp Rheumatol 1999; 17(6 Suppl 18): S69-S72.

Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. N Engl J Med 1999; 340(4): 253-259.0881A1-308-EU/AU (TEMPO)

Wyeth Research. A double-blind study evaluating the efficacy and safety of the combination of etanercept and methotrexate in comparison to etanercept alone or methotrexate alone in rheumatoid arthritis patients; study no 0881A1-308-EU/AU; period 1 report [unveröffentlicht]. 2002.

Wyeth Research. A double-blind study evaluating the efficacy and safety of the combination of etanercept and methotrexate in comparison to etanercept alone or methotrexate alone in rheumatoid arthritis patients: study no 0881A1-308-EU/AU; 3-year final report [unveröffentlicht]. 2004.

Therapeutic effects of etanercept-methotrexate combination in rheumatoid arthritis: result of the Trial of Etanercept and Methotrexate with radiographic Patient Outcomes study [Italienisch]. Progressi in Reumatologia 2004; 5(1): 114-118.

Kavanaugh A, Klareskog L, Van der Heijde D, Li J, Freundlich B, Hooper M. Improvements in clinical response between 12 and 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis on etanercept therapy with or without methotrexate. Ann Rheum Dis 2008; 67(10): 1444-1447.

Klareskog L, Van der Heijde D, De Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. Lancet 2004; 363(9410): 675-681.

Landewe R, Van der Heijde D, Klareskog L, Van Vollenhoven R, Fatenejad S. Disconnect between inflammation and joint destruction after treatment with etanercept plus methotrexate: results from the trial of etanercept and methotrexate with radiographic and patient outcomes. Arthritis Rheum 2006; 54(10): 3119-3125.

Lukas C, Landewe R, Fatenejad S, Van der Heijde D. Subtle changes in individual joints result in both positive and negative change scores in a patient: results from a clinical trial in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2009; 68(11): 1691-1695.

Van der Heijde D, Klareskog L, Boers M, Landewe R, Codreanu C, Bolosiu HD et al. Comparison of different definitions to classify remission and sustained remission: 1 year TEMPO results. Ann Rheum Dis 2005; 64(11): 1582-1587.

Van der Heijde D, Klareskog L, Landewe R, Bruyn GAW, Cantagrel A, Durez P et al. Disease remission and sustained halting of radiographic progression with combination etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2007; 56(12): 3928-3939.

Van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, Codreanu C, Bolosiu H, Melo-Gomes J et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. Arthritis Rheum 2006; 54(4): 1063-1074.

Van der Heijde D, Klareskog L, Singh A, Tornero J, Melo-Gomes J, Codreanu C et al. Patient reported outcomes in a trial of combination therapy with etanercept and methotrexate for rheumatoid arthritis: the TEMPO trial. Ann Rheum Dis 2006; 65(3): 328-334.

Van der Heijde D, Landewe R, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, Settas L, Pedersen R et al. Presentation and analysis of data on radiographic outcome in clinical trials: experience from the TEMPO study. Arthritis Rheum 2005; 52(1): 49-60.

Van der Heijde D, Landewe R, Van Vollenhoven R, Fatenejad S, Klareskog L. Level of radiographic damage and radiographic progression are determinants of physical function: a longitudinal analysis of the TEMPO trial. Ann Rheum Dis 2008; 67(9): 1267-1270.Zhou H, Mayer PR, Wajdula J, Fatenejad S. Unaltered etanercept pharmacokinetics with concurrent methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. J Clin Pharmacol 2004; 44(11): 1235-1243.

Golimumab

C0524T06 (GO-FORWARD)

Centocor. A multicenter, randomized, double-blind, pacebo-controlled trial of golimumab, a fully human anti-TNFα monoclonal antibody, administered subcutaneously, in subjects with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: study C0524T06; clinical study report [unveröffentlicht]. 2008.

Hu C, Xu Z, Rahman MU, Davis HM, Zhou H. A latent variable approach for modeling categorical endpoints among patients with rheumatoid arthritis treated with golimumab plus methotrexate. J Pharmacokinet Pharmacodyn 2010; 37(4): 309-321.

Hu C, Xu Z, Zhang Y, Rahman MU, Davis HM, Zhou H. Population approach for exposure-response modeling of golimumab in patients with rheumatoid arthritis. J Clin Pharmacol 2010; 51(5): 639-648.

Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall ST, Miranda PC et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor α given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. Ann Rheum Dis 2009; 68(6): 789-796.

C0524T11 (GO-AFTER)

Centocor. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of golimumab, a fully human anti-TNFα monoclonal antibody, administered subcutaneously in subjects with active rheumatoid arthritis and previously treated with biologic anti-TNFα agent(s): study C0524T11; clinical study report [unveröffentlicht]. 2008.

Smolen JS, Kay J, Doyle MK. Erratum: "Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor a inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial" (Lancet 2009; 374(9685): 210-221). Lancet 2009; 374(9699): 1422.

Smolen JS, Kay J, Doyle MK, Landewe R, Matteson EL, Wollenhaupt J et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. Lancet 2009; 374(9685): 210-221.

JNS012-JPN-03

Janssen Pharmaceutical, Mitsubishi Tanabe Pharma. A summary report on a clinical study studying administration of CNTO 148 (Golimumab) for rheumatoid arthritis patients with concomitant use of MTX: study JNS012-JPN-03; study report [unveröffentlicht]. 2010.

Infliximab

C0168T22 (ATTRACT)

Centocor. A placebo-controlled, double-blinded, randomized clinical trial of anti-TNF chimeric monoclonal antibody (cA2; infliximab) in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: study no C0168T22; final report [unveröffentlicht]. 2001.

Breedveld FC, Emery P, Keystone E, Patel K, Furst DE, Kalden JR et al. Infliximab in active early rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2004; 63(2): 149-155.

Breedveld FC, Han C, Bala M, Van der Heijde D, Baker D, Kavanaugh AF et al. Association between baseline radiographic damage and improvement in physical function after treatment of patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2005; 64(1): 52-55.Lipsky PE, Van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2000; 343(22): 1594-1602.

Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. Lancet 1999; 354(9194): 1932-1939.

Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Furst D, Weisman MH et al. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. Arthritis Rheum 2004; 50(4): 1051-1065.

Smolen JS, Han C, Bala M, Maini RN, Kalden JR, Van der Heijde D et al. Evidence of radiographic benefit of treatment with infliximab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients who had no clinical improvement: a detailed subanalysis of data from the anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study. Arthritis Rheum 2005; 52(4): 1020-1030.

St Clair EW, Wagner CL, Fasanmade AA, Wang B, Schaible T, Kavanaugh A et al. The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis: results from ATTRACT, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2002; 46(6): 1451-1459.

SWEFOT

Van Vollenhoven RF, Ernestam S, Geborek P, Petersson IF, Coster L, Waltbrand E et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquineto methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial. Lancet 2009; 374(9688): 459-466.

Rituximab

U3384g (SUNRISE)

Genentech. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of retreatment with rituximab in subjects with rheumatoid arthritis receiving background methotrexate: study U3384g; clinical study report addendum [unveröffentlicht] 2009.

Mease PJ, Cohen S, Gaylis NB, Chubick A, Kaell AT, Greenwald M et al. Efficacy and safety of retreatment in patients with rheumatoid arthritis with previous inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: results from the SUNRISE trial. J Rheumatol 2010; 37(5): 917-927.

WA17042 (REFLEX)

Roche Products, Biogen Idec. A randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of rituximab in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to anti-TNF therapies: research report no. 1017589; study no WA17042; clinical study report [unveröffentlicht]. 2005.

Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. Arthritis Rheum 2006; 54(9): 2793-2806.

Cohen SB, Keystone E, Genovese MC, Emery P, Peterfy C, Tak PP et al. Continued inhibition of structural damage over 2 years in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in combination with methotrexate. Ann Rheum Dis 2010; 69(6): 1158-1161.

Keystone E, Burmester GR, Furie R, Loveless JE, Emery P, Kremer J et al. Improvement in patient-reported outcomes in a rituximab trial in patients with severe rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. Arthritis Rheum 2008; 59(6): 785-793.

Keystone E, Emery P, Peterfy CG, Tak PP, Cohen S, Genovese MC et al. Rituximab inhibits structural joint damage in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitor therapies. Ann Rheum Dis 2009; 68(2): 216-221.Roche. A randomized, placebo-controlled, double-blind, mulitcenter study to evaluate the safety and efficacy of rituximab in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to anti-TNF therapies: study no WA17042; clinical trial result information [online]. In: Roche Clinical Trial Results Database. [Zugriff: 15.11.2010]. URL: http://www.roche-trials.com/studyResultGet.action?studyResultNumber=WA17042.

Tocilizumab

ML21136 (ROSE)

Roche Laboratories. A randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the safety and efficacy of tocilizumab (TCZ) versus placebo in combination with disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis (RA): research report no. 1036680; study no ML21136D; clinical study report [unveröffentlicht]. 2010.

Roche. A randomized, double blind, parallel group study to evaluate the effect of tocilizumab versus placebo in reducing the signs and symptoms of rheumatoid arthritis in combination with DMARDs in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis: study ML21136; clinical trial result information [online]. In: Roche Clinical Trial Results Database. [Zugriff: 15.11.2010]. URL: http://www.roche-trials.com/studyResultGet.action?studyResultNumber=ML21136.

WA17822 (OPTION)

Roche. A randomized, double-blind, parallel group study of the safety and reduction of signs and symptoms during treatment with tocilizumab versus placebo, in combination with methotrexate, in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis: research report 1025102; study no WA17822; clinical study report [unveröffentlicht]. 2007.

Garnero P, Thompson E, Woodworth T, Smolen JS. Rapid and sustained improvement in bone and cartilage turnover markers with the anti-interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: results from a substudy of the multicenter double-blind, placebo-controlled trial of tocilizumab in inadequate responders to methotrexate alone. Arthritis Rheum 2010; 62(1): 33-43.Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. Lancet 2008; 371(9617): 987-997.

WA17823 (LITHE)

Roche. A randomized, double-blind, parallel group study of the safety and prevention of structural joint damage during treatment with tocilizumab versus placebo, in combination with methotrexate, in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis: roche report 1026620; study no WA17823; clinical study report [unveröffentlicht]. 2007.

WA18062 (RADIATE)

Roche. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study of the safety and reduction of signs and symptoms during treatment with MRA versus placebo, in combination with methotrexate (MTX) in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis (RA) and an inadequate response to previous anti-tumor necrosis factor (TNF) therapy (report 1025583): study no WA18062; clinical study report [unveröffentlicht]. 2007.

Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, Van Vollenhoven R, Sanchez A. Erratum: "IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biological: results from a 24-week multicentre randomised placedo-controlled trial" (Ann Rheum Dis 2008; 67(11): 1516-23). Ann Rheum Dis 2009; 68(2): 296.

Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, Van Vollenhoven R, Sanchez A et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. Ann Rheum Dis 2008; 67(11): 1516-1523.WA18063 (TOWARD)

Roche. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study of the safety and reduction of signs and symptoms during treatment with tocilizumab versus placebo, in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) therapy in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis (RA) and an inadequate response to current DMARD therapy; research Report 1025373; study no WA18063; clinical study report [unveröffentlicht]. 2007.

Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, Da Silva NA, Alecock E et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. Arthritis Rheum 2008; 58(10): 2968-2980.Direktvergleich: Etanercept versus Infliximab

De Filippis 2006

De Filippis L, Caliri A, Anghelone S, Scibilia G, Lo Gullo R, Bagnato G. Improving outcomes in tumour necrosis factor a treatment: comparison of the efficacy of the tumour necrosis factor α blocking agents etanercept and infliximab in patients with active rheumatoid arthritis. Panminerva Med 2006; 48(2): 129-135.

9 Literatur

1. Watts R, Clunie G, Hall F, Marshall T. Oxford desk reference: rheumatology. New York: Oxford University Press; 2009.

2. Symmons DPM. Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. Best Pract Res Clin Rheumatol 2002; 16(5): 707-722.

3. Abdel-Nasser AM, Rasker JJ, Valkenburg HA. Epidemiological and clinical aspects relating to the variability of rheumatoid arthritis. Semin Arthritis Rheum 1997; 27(2): 123-140.

4. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. Semin Arthritis Rheum 2006; 36(3): 182-188.

5. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Rheumatoid arthritis: national clinical guideline for management and treatment in adults. London: Royal College of Physicians; 2009. URL: http://bookshop.rcplondon.ac.uk/contents/b15b9ecf-9235-4f85-be91-bef271dac9a8.pdf.

6. Zink A, Minden K, List SM. Entzündlich-rheumatische Erkrankungen. Berlin: Robert-Koch-Institut; 2010. (Gesundheitsberichterstattung des Bundes; Band 49). URL: http://www.rki.de/cln_178/nn_199850/DE/Content/GBE/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/rheumatische__erkr,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/rheumatische_erkr.pdf.

7. Scutellari PN, Orzincolo C. Rheumatoid arthritis: sequences. Eur J Radiol 1998; 27(Suppl 1): S31-S38.

8. Schneider M, Lelgemann M, Abholz HH, Caratti R, Flügge H, Jäniche H et al. Interdisziplinäre Leitlinie: Management der frühen rheumatoiden Arthritis. Darmstadt: Steinkopff; 2007. URL: http://dgrh.de/fileadmin/media/Qualitaetssicherung/Leitlinien/gesamt.pdf.

9. Young A, Dixey J, Cox N, Davies P, Devlin J, Emery P et al. How does functional disability in early rheumatoid arthritis (RA) affect patients and their lives? Results of 5 years of follow-up in 732 patients from the Early RA Study (ERAS). Rheumatology (Oxford) 2000; 39(6): 603-611.

10. Pincus T. The American College of Rheumatology (ACR) Core Data Set and derivative "patient only" indices to assess rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2005; 23(5 Suppl 39): S109-S113.

11. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1988; 31(3): 315-324.

12. World Health Organization. The burden of musculoskeletal conditions at the start of the new millenium: report of ab WHO scientific group. Genf: WHO; 2003. (WHO Technical Report Series; Band 919). URL: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_919.pdf.

13. Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. Ann Rheum Dis 2002; 61(4): 290-297.

14. Combe B, Landewe R, Lukas C, Bolosiu HD, Breedveld F, Dougados M et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2007; 66(1): 34-45.

15. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum 2010; 62(9): 2569-2581.

16. Ahlmen M, Nordenskiold U, Archenholtz B, Thyberg I, Ronnqvist R, Linden L. Rheumatology outcomes: the patients perspective; a multicentre focus group interview study in Swedish rheumatoid arhtritis patients. Rheumatology (Oxford) 2005; 44(1): 105-110.

17. Kirwan J, Minnock P, Adebajo A, Bresnihan B, Choy E, De Wit M et al. Patient perspective: fatigue as a recommended patient-centered outcome measure in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2007; 34(5): 1174-1177.

18. Sanderson T, Morris M, Calnan M, Richards P, Hewlett S. What outcomes from pharmacologic treatments are important to people with rheumatoid arthritis? Creating the basis of a patient core set. Arthritis Care Res 2010; 62(5): 640-646.

19. Smolen J, Aletaha D. Developments in the clinical understanding of rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther 2009; 11(1): 204.

20. Pincus T, Stein CM. ACR 20: clinical or statistical significance? Arthritis Rheum 1999; 42(8): 1572-1576.

21. Maekinen H, Hannonen P, Sokka T. Definitions of remission for rheumatoid arthritis and review of selected clinical cohorts and randomised clinical trials for the rate of remission. Clin Exp Rheumatol 2006; 24(Suppl 43): S22-S28.

22. Aletaha D, Smolen J. The Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Clinical Disease Activity Index (CDAI): a review of their usefulness and validity in rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2005; 23(5 Suppl 39): S100-S108.

23. Pinals RS, Masi AT, Larsen RA. Preliminary criteria for clinical remission in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1981; 24(10): 1308-1315.

24. Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband. Biologika [online]. 2010 [Zugriff: 27.05.2010]. URL: http://www.rheuma-liga.de/uploads/publikationen/4.4_biologika.pdf.

25. European Medicines Agency. Points to consider on clinical investigation of medicinal products other than NSAIDs for treatment of rheumatoid arthritis [online]. 17.12.2003 [Zugriff: 23.12.2009]. URL: http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/055695en.pdf.

26. MSD. Remicade 100 mg: Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation [online]. 07.2011 [Zugriff: 24.11.2011]. URL: http://www.fachinfo.de.

27. Pfizer. Enbrel 25 mg Fertigspritze: Fachinformation [online]. 08.2011 [Zugriff: 24.11.2011]. URL: http://www.fachinfo.de.

28. UCB. Cimzia 200 mg Injektionslösung: Fachinformation [online]. 02.2011 [Zugriff: 30.03.2011]. URL: http://www.fachinfo.de.

29. Abbott. Humira 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze: Fachinformation [online]. 03.2011 [Zugriff: 24.11.2011]. URL: http://www.fachinfo.de.

30. Roche. MabThera: Fachinformation [online]. 08.2011 [Zugriff: 24.11.2011]. URL: http://www.fachinfo.de.

31. Bristol-Meyers Squibb. Orencia 250 mg Pulver: Fachinformation [online]. 07.2011 [Zugriff: 24.11.2011]. URL: http://www.fachinfo.de.

32. Roche. RoActemra 20 mg/ml: Fachinformation [online]. 07.2011 [Zugriff: 24.11.2011]. URL: http://www.fachinfo.de.

33. Essex Pharma. Simponi 50 mg Injektionslösung in vorgefülltem Injektor: Fachinformation [online]. 09.2011 [Zugriff: 08.02.2012]. URL: http://www.fachinfo.de.

34. Swedish Orphan Biovitrum. Kineret 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Fachinformation [online]. 02.2011 [Zugriff: 24.11.2011]. URL: http://www.fachinfo.de.

35. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR et al. American College of Rheumatology 2008: recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2008; 59(6): 762-784.

36. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis 2010; 69(6): 964-975.

37. Australian Government: Department of Health and Ageing. PBAC review of bDMARDs for the treatment of severe active rheumatoid arthritis [online]. 2009 [Zugriff: 10.06.2010]. URL: http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/17C4581B61C00264CA2576C7000F3280/$File/PSD%20bDMARD%20review%20Dec%202009%20final.pdf.

38. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie bei der rheumatoiden Arthritis: Berichtsplan; Auftrag A10-01 [online]. 09.05.2011 [Zugriff: 17.05.2011]. URL: https://www.iqwig.de/download/A10-01_Berichtsplan_Biologika_Zweitlinientherapie_bei_rheumatoider_Arthritis.pdf.

39. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.0 [online]. 23.09.2011 [Zugriff: 26.10.2011]. URL: http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.

40. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 3.0 [online]. 27.05.2008 [Zugriff: 08.10.2008]. URL: http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_3_0.pdf.

41. Food and Drug Administration. Guidance for industry: clinical development programs for drugs, devices, and biological products for the treatment of rheumatoid arthritis (RA) [online]. 02.1999 [Zugriff: 23.12.2009]. URL: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071579.pdf.

42. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gotzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c869.

43. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vereinbarung über die vertrauliche Behandlung von Unterlagen [online]. 19.08.2005 [Zugriff: 09.11.2011]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG-VFA-Mustervertrag.pdf.

44. Wells GA, Tugwell P, Kraag GR, Baker PRA, Groh J, Redelmeier DA. Minimum important difference between patients with rheumatoid arthritis: the patietnt's perspective. J Rheumatol 1993; 20(3): 557-560.

45. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. Lancet 2002; 359(9308): 781-785.

46. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? Drug Inf J 2001; 35(3): 881-891.

47. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986; 7(3): 177-188.

48. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

49. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003; 327(7414): 557-560.

50. Hayes. Infliximab for rheumatoid arthritis. Lansdale: Hayes; 2004.

51. Hayes. Etanercept for rheumatoid arthritis. Landsdale: Hayes; 2006.

52. Bristol-Myers Squibb. A phase III study of BMS-188667 in subjects with active rheumatoid arthritis [online]. In: Clinicaltrials.gov. 06.10.2009 [Zugriff: 06.10.2010]. URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00048932.

53. Bristol-Myers Squibb. A phase III, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical use study to evaluate the safety and tolerability of BMS-188667 administered intravenously to subjects with active rheumatoid arthritis (RA) with or without medical co-morbidities receiving disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) and/or biologics approved for RA: study no IM101031; clinical study report synopsis [online]. In: BMS Clinical Trial Results. 29.10.2004 [Zugriff: 16.11.2010]. URL: http://ctr.bms.com/pdf//IM101031.pdf.

54. Bristol-Myers Squibb. Abatacept and infliximab in combination with methotrexate in subjects with rheumatoid arthritis [online]. In: Clinicaltrials.gov. 17.06.2010 [Zugriff: 06.10.2010]. URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00095147.

55. Bristol-Myers Squibb. A phase III, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled comparative study of abatacept or infliximab in combination with methotrexate in controlling disease activity in subjects with rheumatoid arthritis having an inadequate clinical response to methotrexate: study no IM101043; clinical study report synopsis [online]. In: BMS Clinical Trial Results. 05.09.2006 [Zugriff: 16.11.2010]. URL: http://ctr.bms.com/pdf//IM101043.pdf.

56. Bristol-Myers Squibb. A study of abatacept in Japanese patients with active rheumatoid arthritis while receiving methotrexate [online]. In: Clinicaltrials.gov. 05.11.2008 [Zugriff: 06.10.2010]. URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00345748.

57. Bristol-Myers Squibb. A phase II, multi-center, randomized, double-blind, placebo controlled, dose-response study to evaluate the safety and clinical efficacy of two different doses of abatacept (BMS-188667) administered intravenously to Japanese subjects with active rheumatoid arthritis while receiving methotrexate: study no IM101071; executive summary [online]. In: BMS Clinical Trial Results. 05.03.2008 [Zugriff: 15.11.2010]. URL: http://ctr.bms.com/pdf//IM101071.pdf.

58. Bristol-Myers Squibb. CTLA4IG with methotrexate: phase IIb; long term [online]. In: Clinicaltrials.gov. 26.05.2010 [Zugriff: 06.10.2010]. URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00162266.

59. Bristol-Myers Squibb. A phase IIb, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety and clinical efficacy of two different doses of BMS-188667 (Abatacept) administered intravenously to subjects with active rheumatoid arthritis while receiving methotrexate: study no IM101100; clinical study report synopsis [online]. In: BMS Clinical Trial Results. 15.06.2004 [Zugriff: 16.11.2010]. URL: http://ctr.bms.com/pdf//IM101100.pdf.

60. Bristol-Myers Squibb. A phase III study of abatacept (BMS-188667) in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate [online]. In: Clinicaltrials.gov. 30.11.2009 [Zugriff: 06.10.2010]. URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00048568.

61. Bristol-Myers Squibb. A phase III, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of BMS-188667 in combination with methotrexate vs. methotrexate alone in subjects with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: study no IM101102; clinical study report synopsis [online]. In: BMS Clinical Trial Results. 07.10.2004 [Zugriff: 16.11.2010]. URL: http://ctr.bms.com/pdf//IM101102.pdf.

62. Redden L. Efficacy and safety of adalimumab in patients with active rheumatoid arthritis treated concomitantly with methotrexate [online]. In: Clinicaltrials.gov. 14.10.2010 [Zugriff: 11.11.2010]. URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00195702.

63. Paperiello B. Adalimumab administered in Korean rheumatoid arthritis subjects treated with methotrexate [online]. In: Clinicaltrials.gov. 28.08.2007 [Zugriff: 06.10.2010]. URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00235859.

64. Koike T. Keeping cartilagious quality by adalimumab in patient with rheumatoid arthritis in Kansai area [online]. In: UMIN Clinical Trials Registry. 06.07.2010 [Zugriff: 15.11.2010]. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&recptno=R000004668&type=summary&language=E.

65. Jobanputra P. Randomised efficacy and discontinuation study of etanercept and adalimumab (RED SEA): a pragmatic open label study in rheumatoid arthritis [online]. In: International Standard Randomised Controlled Trial Number Register. 04.01.2008 [Zugriff: 15.11.2010]. URL: http://isrctn.org/ISRCTN95861172.

66. UCB. A placebo controlled study to assess efficacy and safety of certolizumab pegol in the treatment of rheumatoid arthritis [online]. In: Clinicaltrials.gov. 13.09.2010 [Zugriff: 06.10.2010]. URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00152386.

67. UCB. A Phase III multicentre, double blind, placebo-controlled, parallel group 52-week study to assess the efficacy and safety of 2 dose regimens of lyophilized CDP870 given subcutaneously as additional medication to methotrexate in the treatment of signs and symptoms and preventing structural damage in patients with active rheumatoid arthritis who have an incomplete response to methotrexate: study no C87027; clinical study summary [online]. In: UCB Clinical Trials Study Results. 04.06.2008 [Zugriff: 09.03.2012]. URL: http://www.ucb.com/_up/ucb_com_patients/documents/C87027_CSS_20080604.pdf.

68. UCB. A study of liquid certolizumab pegol as additional medication to methotrexate in the treatment of signs and symptoms of rheumatoid arthritis and in prevention of joint damage in patients with active rheumatoid arthritis [online]. In: Clinicaltrials.gov. 22.02.2010 [Zugriff: 06.10.2010]. URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00160602.

69. UCB. A phase III, multi–center, double–blind, placebo–controlled, parallel-group, 24–week study to assess the efficacy and safety of 2 dose regimens of liquid certolizumab pegol as additional medication to methotrexate in the treatment of signs and symptoms of rheumatoid arthritis and in prevention of joint damage in patients with active rheumatoid arthritis who have an incomplete response to methotrexate: study no C87050; clinical study summary [online]. In: UCB Clinical Trials Study Results. 04.06.2008 [Zugriff: 09.03.2012]. URL: http://www.ucb.com/_up/ucb_com_patients/documents/C87050_CSS_20080604.pdf.

70. Saito K. Efficacy confirmation trial of CDP870 as add-on medication to MTX in Japanese RA [online]. In: Clinicaltrials.gov. 11.03.2010 [Zugriff: 06.10.2010]. URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00791999.

71. Wyeth. Study comparing etanercept plus methotrexate to either etanercept or methotrexate alone in rheumatoid arthritis [online]. In: Clinicaltrials.gov. 26.10.2006 [Zugriff: 06.10.2010]. URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00393471.

72. Pfizer. Study evaluating efficacy / safety of etanercept + methotrexate compared to usual treatment in moderate RA subjects [online]. In: Clinicaltrials.gov. 06.05.2010 [Zugriff: 06.10.2010]. URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00706797.

73. Curtis J. Treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis (TEAR) [online]. In: Clinicaltrials.gov. 02.09.2009 [Zugriff: 06.10.2010]. URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00259610.

74. Keystone E. A 6-month randomised, double-blind, open arm comparator, phase IIb, with AZD9056, in patients with rheumatoid arthritis (RA) [online]. In: Clinicaltrials.gov. 15.09.2010 [Zugriff: 06.10.2010]. URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00520572.

75. Centocor. A study of the safety and efficacy of golimumab in subjects with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy [online]. In: Clinicaltrials.gov. 09.04.2009 [Zugriff: 06.10.2010]. URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00264550.

76. Janssen Pharmaceutical. A safety and efficacy study of golimumab (CNTO 148) in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy [online]. In: Clinicaltrials.gov. 08.04.2010 [Zugriff: 06.10.2010]. URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00727987.

77. Centocor. Infliximab plus methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis [online]. In: Clinicaltrials.gov. 23.04.2010 [Zugriff: 06.10.2010]. URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00269867.

78. Engvall IL. Anti-tumour necrosis factor (anti-TNF) therapy over two years increases body fat mass in early rheumatoid arthritis [online]. In: International Standard Randomised Controlled Trial Number Register. 06.04.2010 [Zugriff: 15.11.2010]. URL: http://www.controlled-trials.com/ISRCTN39045408.

79. Bratt J. Comparison of MTX+anti-TNF to MTX+conventional DMARDs in patients with early rheumatoid arthritis (RA) who failed MTX alone (SWEFOT) [online]. In: Clinicaltrials.gov. 22.12.2008 [Zugriff: 06.10.2010]. URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00764725.

80. Schering-Plough. Induction of remission in RA patients at low disease activity by additional infliximab therapy (study P04644AM1) (TERMINATED) [online]. In: Clinicaltrials.gov. 09.11.2009 [Zugriff: 06.10.2010]. URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00521924.

81. National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases. Infliximab for the treatment of early rheumatoid arthritis [online]. In: Clinicaltrials.gov. 03.03.2008 [Zugriff: 06.10.2010]. URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00006292.

82. Roche. A randomized, placebo-controlled, double-blind, mulitcenter study to evaluate the safety and efficacy of rituximab in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to anti-TNF therapies: study no WA17042; clinical trial result information [online]. In: Roche Clinical Trial Results Database. [Zugriff: 15.11.2010]. URL: http://www.roche-trials.com/studyResultGet.action?studyResultNumber=WA17042.

83. Kelman A. A study of retreatment with rituximab in patients with rheumatoid arthritis receiving background methotrexate (SUNRISE) [online]. In: Clinicaltrials.gov. 31.03.2009 [Zugriff: 06.10.2010]. URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00266227.

84. Wijayaratne LS, Wijesinghe H. Trial of rituximab in patients with rheumatoid arthritis [online]. In: Sri Lanka Clinical Trials Registry. [Zugriff: 15.11.2010]. URL: http://www.slctr.lk/trial_details.asp?reg_id={130A2EF6-BD0F-4EA3-8000-05C9C436F477}.

85. Hoffmann-La Roche. A study of tocilizumab in combination with DMARDs in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (ROSE) [online]. In: Clinicaltrials.gov. 03.08.2010 [Zugriff: 06.10.2010]. URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00531817.

86. Roche. A randomized, double blind, parallel group study to evaluate the effect of tocilizumab versus placebo in reducing the signs and symptoms of rheumatoid arthritis in combination with DMARDs in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis: study ML21136; clinical trial result information [online]. In: Roche Clinical Trial Results Database. [Zugriff: 15.11.2010]. URL: http://www.roche-trials.com/studyResultGet.action?studyResultNumber=ML21136.

87. Roche. A study to assess the effect of tocilizumab + methotrexate on signs and symptoms in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis: study WA17822; clinical trial result information [online]. In: Roche Clinical Trial Results Database. [Zugriff: 15.11.2010]. URL: http://www.roche-trials.com/studyResultGet.action?studyResultNumber=WA17822.

88. Hoffmann-La Roche. A study to assess the effect of tocilizumab + methotrexate on signs and symptoms in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis [online]. In: Clinicaltrials.gov. 10.06.2010 [Zugriff: 06.10.2010]. URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00106548.

89. Roche. A study to assess the effect of tocilizumab + methotrexate on prevention of structural joint damage in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis: study no WA17823; clinical trial result information [online]. In: Roche Clinical Trial Results Database. [Zugriff: 15.11.2010]. URL: http://www.roche-trials.com/studyResultGet.action?studyResultNumber=WA17823.

90. Roche. A study to assess the effect of tocilizumab + methotrexate on signs and symptoms in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis currently on methotrexate therapy: study no WA18062; clinical trial result information [online]. In: Roche Clinical Trial Results Database. [Zugriff: 15.11.2010]. URL: http://www.roche-trials.com/studyResultGet.action?studyResultNumber=WA18062.

91. Hoffmann-La Roche. A study to assess the effect of tocilizumab + methotrexate on signs and symptoms in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis currently on methotrexate therapy [online]. In: Clinicaltrials.gov. 10.06.2010 [Zugriff: 06.10.2010]. URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00106522.

92. Roche. A study to assess the effect of tocilizumab + DMARD therapy on signs and symptoms in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis; study WA18063; clinical trial result information [online]. In: Roche Clinical Trial Results Database. [Zugriff: 15.11.2010]. URL: http://www.roche-trials.com/studyResultGet.action?studyResultNumber=WA18063.

93. Hoffmann-La Roche. A study to assess the effect of tocilizumab + DMARD therapy on signs and symptoms in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis [online]. In: Clinicaltrials.gov. 10.06.2010 [Zugriff: 06.10.2010]. URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00106574.

94. European Medicines Agency. Orencia: European public assessment report; scientific discussion [online]. 2007 [Zugriff: 20.09.2010]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000701/WC500048938.pdf

95. European Medicines Agency. Orencia: European public assessment report; scientific discussion; variation; EMEA/H/C/00701/II/0033 [online]. 21.05.2010 [Zugriff: 20.09.2010]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion_-_Variation/human/000701/WC500095025.pdf

96. Center for Drug Evaluation and Research. Orencia: application number BLA 125118/000; medical review(s) [online]. 23.12.2005 [Zugriff: 20.09.2010]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2005/125118_S0000_MedR.pdf.

97. Center for Drug Evaluation and Research. Orencia: application number BLA 125118/000; statistical review(s) [online]. 23.12.2005 [Zugriff: 20.09.2010]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2005/125118_S0000_StatR.pdf.

98. European Medicines Agency. Humira: European public assessment report; scientific discussion [online]. 2004 [Zugriff: 20.09.2010]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000481/WC500050867.pdf.

99. European Medicines Agency. Humira: European public assessment report; scientific discussion; variation; EMEA/H/C/481/II/06 [online]. 22.04.2004 [Zugriff: 20.09.2010]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion_-_Variation/human/000481/WC500050871.pdf.

100. European Medicines Agency. Humira: European public assessment report; scientific discussion; variation; EMEA/H/C/481/II/21 [online]. 23.06.2005 [Zugriff: 20.09.2010]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion_-_Variation/human/000481/WC500050872.pdf.

101. Center for Drug Evaluation and Research. Humira: application number 125057/0; clinical review; part 5 [online]. 31.12.2002 [Zugriff: 20.09.2010]. URL: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm092768.pdf.

102. Center for Drug Evaluation and Research. Humira: application number 125057/0; statistical review(s) [online]. 31.12.2002 [Zugriff: 20.09.2010]. URL: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm092773.pdf.

103. European Medicines Agency. Kineret: European public assessment report; scientific discussion [online]. 2004 [Zugriff: 20.09.2010]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000363/WC500042307.pdf.

104. Center for Drug Evaluation and Research. Kineret: application number 103950/0; medical review(s) [online]. 14.11.2001 [Zugriff: 20.09.2010]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2001/103950-0_Kineret_Medr.PDF.

105. Center for Drug Evaluation and Research. Kineret: application number 103950/0; statistical review(s) [online]. 14.11.2001 [Zugriff: 21.09.2010]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2001/103950-0_Kineret_Statr.PDF.

106. European Medicines Agency. Cimzia: European public assessment report; public assessment report [online]. 2009 [Zugriff: 20.09.2010]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001037/WC500069735.pdf.

107. European Medicines Agency. Enbrel: European public assessment report; scientific discussion [online]. 2004 [Zugriff: 20.09.2010]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000262/WC500027358.pdf.

108. European Medicines Agency. Enbrel: European public assessment report; scientific discussion; variation; EMEA/H/C/262/X/47 [online]. 20.01.2005 [Zugriff: 20.09.2010]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion_-_Variation/human/000262/WC500027363.pdf.

109. Center for Drug Evaluation and Research. Enbrel: application no BLA #98-0286/0; clinical review [online]. 01.12.1998 [Zugriff: 21.09.2010]. URL: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm088689.pdf.

110. Center for Drug Evaluation and Research. Enbrel: application no BLA #98-0286/0; statistical review [online]. 21.10.1998 [Zugriff: 21.09.2010]. URL: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm088699.pdf.

111. Center for Drug Evaluation and Research. Enbrel: application number 103795 / S-5097; NDA review [online]. 24.07.2003 [Zugriff: 21.09.2010]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2003/103795_S5097_ENBREL.pdf.

112. European Medicines Agency. Simponi: European public assessment report; public assessment report [online]. 2009 [Zugriff: 20.09.2010]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000992/WC500052372.pdf.

113. Center for Drug Evaluation and Research. Simponi: application number 125289; medical review(s) [online]. 24.04.2009 [Zugriff: 21.09.2010]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/125289s0000TOC.cfm.

114. Center for Drug Evaluation and Research. Simponi: application number 125289; statistical review(s) [online]. 24.04.2011 [Zugriff: 21.09.2010]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2009/125289s0000TOC.cfm.

115. European Medicines Agency. Remicade: European public assessment report; scientific discussion [online]. 2005 [Zugriff: 20.09.2010]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000240/WC500050885.pdf.

116. Center for Drug Evaluation and Research. Remicade: application number BLA #99-0128; clinical review [online]. 22.10.1999 [Zugriff: 21.09.2010]. URL: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm107726.pdf.

117. Center for Drug Evaluation and Research. Remicade: application number BLA #99-0128; statistical review [online]. 23.09.1999 [Zugriff: 21.09.2010]. URL: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm107723.pdf.

118. European Medicines Agency. MabThera: European public assessment report; scientific discussion [online]. 01.01.2005 [Zugriff: 20.09.2010]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000165/WC500025817.pdf.

119. European Medicines Agency. MabThera: European public assessment report; variation; H-C-259-II-39 [online]. 2006 [Zugriff: 20.09.2010]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000165/WC500025822.pdf.

120. European Medicines Agency. RoActemra: European public assessment report; public assessment report [online]. 2009 [Zugriff: 20.09.2010]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000955/WC500054888.pdf.

121. European Medicines Agency. RoActemra: European Public assessment report; variation; EMEA/H/C/955/II/15 [online]. 23.04.2010 [Zugriff: 20.09.2010]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion_-_Variation/human/000955/WC500094604.pdf.

122. Center for Drug Evaluation and Research. Actemra: application number 125276; medical review(s) [online]. 08.01.2010 [Zugriff: 21.09.2010]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/125276s000MedR.pdf.

123. Center for Drug Evaluation and Research. Actemra: application number 125276; statistical review(s) [online]. 08.01.2010 [Zugriff: 21.09.2010]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/125276s000StatR.pdf.

124. Knoll Pharmaceutical Company, Abbott Laboratories. A multicenter randomized placebo-controlled phase II study of the human anti-TNF antibody D2E7 administered as subcutanous injections in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: study DE009; final clinical study report [unveröffentlicht]. 2002.

125. Knoll, Abbott Laboratories. A multicenter randomized double-blind placebocontrolled study of the human anti-TNF monoclonal antibody D2E7 in rheumatoid arthritis patientes currently receiving treatment with methotrexate (1-year-report): study DE019; final clinical study report [unveröffentlicht]. 2002.

126. Knoll Pharmaceutical Company, Abbott Laboratories. A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the safety of human anti-TNF monoclonal antibody adalimumab in patients with active rheumatoid arthritis: study DE031; final clinical study report [unveröffentlicht]. 2002.

127. Abbott Laboratories. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of the human anti-TNF antibody adalimumab administered as subcutaneous injections in Korean rheumatoid arthritis subjects treated with methotrexate: study M02-556; clinical study report, amendment 1 [unveröffentlicht]. 2004.

128. Bristol-Myers Squibb. A phase III, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical use study to evaluate the safety and tolerability of BMS-188667 administered intravenously to subjects with active rheumatoid arthritis (RA) with or without medical co-morbidities receiving disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) and/or biologics approved for RA: study IM101031; final study report for the double blind period [unveröffentlicht]. 2005.

129. Bristol-Myers Squibb. A phase III, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled comparative study of abatacept or infliximab in combination with methotrexate in controlling disease activity in subjects with rheumtoid arthritis having an inadequate clinical response to methotrexate: study IM101043; clinical study report [unveröffenlicht]. 2006.

130. Bristol-Myers Squibb. A phase II, multi-center, randomized, double-blind, placebo controlled, dose-response study to evaluate the safety and clinical efficacy of two different doses of abatacept (BMS-188667) administered intravenously to Japanese subjects with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: study IM101-071; clinical study report [unveröffentlicht]. 2008.

131. Bristol-Myers Squibb. A phase IIb, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety and clinical efficacy of two different doses of BMS-188667 administered intravenously to subjects with active rheumatoid arthritis while receiving methotrexate: study IM101100; clinical study report [unveröffentlicht]. 2005.

132. Bristol-Myers Squibb. A phase III, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of BMS-188667 in combination with methotrexate vs. methotrexate alone in subjects with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: study IM101102; clinical study report [unveröffentlicht]. 2005.

133. Centocor. A placebo-controlled, double-blinded, randomized clinical trial of anti-TNF chimeric monoclonal antibody (cA2; infliximab) in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: study no C0168T22; final report [unveröffentlicht]. 2001.

134. Centocor. A multicenter, randomized, double-blind, pacebo-controlled trial of golimumab, a fully human anti-TNFα monoclonal antibody, administered subcutaneously, in subjects with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: study C0524T06; clinical study report [unveröffentlicht]. 2008.

135. Centocor. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of golimumab, a fully human anti-TNFα monoclonal antibody, administered subcutaneously in subjects with active rheumatoid arthritis and previously treated with biologic anti-TNFα agent(s): study C0524T11; clinical study report [unveröffentlicht]. 2008.

136. Janssen Pharmaceutical, Mitsubishi Tanabe Pharma. A summary report on a clinical study studying administration of CNTO 148 (Golimumab) for rheumatoid arthritis patients with concomitant use of MTX: study JNS012-JPN-03; study report [unveröffentlicht]. 2010.

137. Wyeth-Ayerst Research. A randomized, double-blind phase II/III study of recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75) fusion protein (TNFR:Fc) in patients with active rheumatoid arthritis receiving methotrexate (MTX): study 16.0014; clinical study report [unveröffentlicht]. 1998.

138. Wyeth Research. A double-blind study evaluating the efficacy and safety of the combination of etanercept and methotrexate in comparison to etanercept alone or methotrexate alone in rheumatoid arthritis patients; study no 0881A1-308-EU/AU; period 1 report [unveröffentlicht]. 2002.

139. Wyeth Research. A double-blind study evaluating the efficacy and safety of the combination of etanercept and methotrexate in comparison to etanercept alone or methotrexate alone in rheumatoid arthritis patients: study no 0881A1-308-EU/AU; 3-year final report [unveröffentlicht]. 2004.

140. Roche Products, Biogen Idec. A randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of rituximab in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to anti-TNF therapies: research report no. 1017589; study no WA17042; clinical study report [unveröffentlicht]. 2005.

141. Genentech. A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of retreatment with rituximab in subjects with rheumatoid arthritis receiving background methotrexate: study U3384g; clinical study report addendum [unveröffentlicht]. 2009.

142. Roche Laboratories. A randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the safety and efficacy of tocilizumab (TCZ) versus placebo in combination with disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis (RA): research report no. 1036680; study no ML21136D; clinical study report [unveröffentlicht]. 2010.

143. Roche. A randomized, double-blind, parallel group study of the safety and reduction of signs and symptoms during treatment with tocilizumab versus placebo, in combination with methotrexate, in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis: research report 1025102; study no WA17822; clinical study report [unveröffentlicht]. 2007.

144. Roche. A randomized, double-blind, parallel group study of the safety and prevention of structural joint damage during treatment with tocilizumab versus placebo, in combination with methotrexate, in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis: roche report 1026620; study no WA17823; clinical study report [unveröffentlicht]. 2007.

145. Roche. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study of the safety and reduction of signs and symptoms during treatment with MRA versus placebo, in combination with methotrexate (MTX) in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis (RA) and an inadequate response to previous anti-tumor necrosis factor (TNF) therapy (report 1025583): study no WA18062; clinical study report [unveröffentlicht]. 2007.

146. Roche. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group study of the safety and reduction of signs and symptoms during treatment with tocilizumab versus placebo, in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) therapy in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis (RA) and an inadequate response to current DMARD therapy; research Report 1025373; study no WA18063; clinical study report [unveröffentlicht]. 2007.

147. Amgen. A multicenter, blinded, randomized, placebo-controlled trial to study the ability of IL-1ra (anakinra) to retard joint destruction, and evaluate the long term safety of IL-1ra, in subjects with rheumatoid arthritis: study 990145; clinical study report [unveröffentlicht]. 2002.

148. Amgen. A multicenter, randomized, blinded, placebo-controlled study to describe long-term safety of daily subcutaneous injections of anakinra (r-metHulL-1ra) in patients with rheumatoid arthritis: study 990757; clinical study report [unveröffentlicht]. 2000.

149. UCB. A phase III multicenter, double blind, placebo-controlled, parallel group 52-week study to assess the efficacy and safety of 2 dose regimens of lyophilized CDP870 given subcutaneously as additional medication to methotrexate in the treatment of signs and symptoms and preventing structural damage in patients with active rheumatoid arthritis who have an incomplete response to methotrexate: study C87027; clinical study report [unveröffentlicht]. 2007.

150. UCB. A phase III, multi-center, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, 24-week study to assess the efficacy and safety of 2 dose regimens of liquid certolizumab pegol as additional medication to methotrexate in the treatment of signs and symptoms of rheumatoid arthritis and in prevention of joint damage in patients with active rheumatoid arthritis who have an incomplete response to methotrexate: study C87050; clinical study report [unveröffentlicht]. 2008.

151. Weinblatt M, Combe B, Covucci A, Aranda R, Becker JC, Keystone E. Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: a one-year randomized, placebo-controlled study. Arthritis Rheum 2006; 54(9): 2807-2816.

152. Schiff M, Keiserman M, Codding C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. Ann Rheum Dis 2008; 67(8): 1096-1103.

153. Emery P, Kosinski M, Li T, Martin M, Williams GR, Becker J et al. Treatment of rheumatoid arthritis patients with abatacept and methotrexate significantly improved health-related quality of life. J Rheumatol 2006; 33(4): 681-689.

154. Kremer JM, Dougados M, Emery P, Durez P, Sibilia J, Shergy W et al. Erratum: "Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase IIb, double-blind, randomized, placebo-controlled trial" (Arthritis Rheum 2005; 52(8): 2263-2271). Arthritis Rheum 2005; 52(10): 3321.

155. Kremer JM, Dougados M, Emery P, Durez P, Sibilia J, Shergy W et al. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase IIb, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2005; 52(8): 2263-2271.

156. Kremer JM, Westhovens R, Leon M, Di Giorgio E, Alten R, Steinfeld S et al. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig. N Engl J Med 2003; 349(20): 1907-1915.

157. Martin M, Kosinski M, Bjorner JB, Ware JE Jr, Maclean R, Li T. Item response theory methods can improve the measurement of physical function by combining the modified health assessment questionnaire and the SF-36 physical function scale. Qual Life Res 2007; 16(4): 647-660.

158. Weisman MH, Durez P, Hallegua D, Aranda R, Becker JC, Nuamah I et al. Reduction of inflammatory biomarker response by abatacept in treatment of rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2006; 33(11): 2162-2166.

159. Li T, Gignac M, Wells G, Shen S, Westhovens R. Decreased external home help use with improved clinical status in rheumatoid arthritis: an exploratory analysis of the Abatacept in Inadequate responders to Methotrexate (AIM) trial. Clin Ther 2008; 30(4): 734-748.

160. Russell AS, Wallenstein GV, Li T, Martin MC, Maclean R, Blaisdell B et al. Abatacept improves both the physical and mental health of patients with rheumatoid arthritis who have inadequate response to methotrexate treatment. Ann Rheum Dis 2007; 66(2): 189-194.

161. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C et al. Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. Ann Intern Med 2006; 144(12): 865-876.

162. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. Arthritis Rheum 2003; 48(1): 35-45.

163. Jamal S, Patra K, Keystone EC. Adalimumab response in patients with early versus established rheumatoid arthritis: DE019 randomized controlled trial subanalysis. Clin Rheumatol 2009; 28(4): 413-419.

164. Keystone EC, Haraoui B, Bykerk VP. Role of adalimumab in the treatment of early rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2003; 21(5 Suppl 31): S198-S199.

165. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. Arthritis Rheum 2004; 50(5): 1400-1411.

166. Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, Strand V, Birbara CA, Copagnone D et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). J Rheumatol 2003; 30(12): 2563-2571.

167. Kaplan RM, Groessl EJ, Sengupta N, Sieber WJ, Ganiats TG. Comparison of measured utility scores and imputed scores from the SF-36 in patients with rheumatoid arthritis. Med Care 2005; 43(1): 79-87.

168. Kim HY, Lee HY, Song YW. Erratum: "A randomized, double-blind, place III study of the human anti-tumor necrosis factor antibody adalimumab administered as subcutaneous injections in Korean rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate" (APLAR Journal of Rheumatology 2007; 10(1): 9-16). APLAR Journal of Rheumatology 2007; 10(2): 166.

169. Kim HY, Lee SK, Song YW, Yoo DH, Koh EM, Yoo B et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of the human anti-tumor necrosis factor antibody adalimumab administered as subcutaneous injections in Korean rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. APLAR Journal of Rheumatology 2007; 10(1): 9-16.

170. Cohen SB, Moreland LW, Cush JJ, Greenwald MW, Block S, Shergy WJ et al. A multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate. Ann Rheum Dis 2004; 63(9): 1062-1068.

171. Fleischmann RM, Schechtman J, Bennett R, Handel ML, Burmester GR, Tesser J et al. Anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist (r-metHuIL-1ra), in patients with rheumatoid arthritis: a large, international, multicenter, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2003; 48(4): 927-934.

172. Schiff MH, DiVittorio G, Tesser J, Fleischmann R, Schechtman J, Hartman S et al. The safety of anakinra in high-risk patients with active rheumatoid arthritis: six-month observations of patients with comorbid conditions. Arthritis Rheum 2004; 50(6): 1752-1760.

173. Tesser J, Fleischmann R, Dore R, Bennett R, Solinger A, Joh T et al. Concomitant medication use in a large, international, multicenter, placebo controlled trial of anakinra, a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2004; 31(4): 649-654.

174. Keystone E, Van der Heijde D, Mason D Jr, Landewe R, Van Vollenhoven R, Combe B et al. Erratum: "Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study" (Arthritis Rheum 2008; 58(11): 3319-3329). Arthritis Rheum 2009; 60(5): 1249.

175. Keystone E, Van der Heijde D, Mason D Jr, Landewe R, Van Vollenhoven R, Combe B et al. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. Arthritis Rheum 2008; 58(11): 3319-3329.

176. Strand V, Mease P, Burmester GR, Nikai E, Coteur G, Van Vollenhoven R et al. Rapid and sustained improvements in health-related quality of life, fatigue, and other patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis patients treated with certolizumab pegol plus methotrexate over 1 year: results from the RAPID 1 randomized controlled trial. Arthritis Res Ther 2009; 11(6): R170.

177. Van Vollenhoven RF, Felson D, Strand V, Weinblatt ME, Luijtens K, Keystone EC. ACR hybrid analysis of certolizumab pegol plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: data from the RAPID 1 trial. Arthritis Care Res 2010; 63(1): 128-134.

178. Smolen J, Landewe RB, Mease P, Brzezicki J, Mason D, Luijtens K et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study; a randomised controlled trial. Ann Rheum Dis 2009; 68(6): 797-804.

179. Bankhurst AD. Etanercept and methotrexate combination therapy. Clin Exp Rheumatol 1999; 17(6 Suppl 18): S69-S72.

180. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. N Engl J Med 1999; 340(4): 253-259.

181. Therapeutic effects of etanercept-methotrexate combination in rheumatoid arthritis: result of the Trial of Etanercept and Methotrexate with radiographic Patient Outcomes study [Italienisch]. Progressi in Reumatologia 2004; 5(1): 114-118.

182. Kavanaugh A, Klareskog L, Van der Heijde D, Li J, Freundlich B, Hooper M. Improvements in clinical response between 12 and 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis on etanercept therapy with or without methotrexate. Ann Rheum Dis 2008; 67(10): 1444-1447.

183. Klareskog L, Van der Heijde D, De Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. Lancet 2004; 363(9410): 675-681.

184. Landewe R, Van der Heijde D, Klareskog L, Van Vollenhoven R, Fatenejad S. Disconnect between inflammation and joint destruction after treatment with etanercept plus methotrexate: results from the trial of etanercept and methotrexate with radiographic and patient outcomes. Arthritis Rheum 2006; 54(10): 3119-3125.

185. Lukas C, Landewe R, Fatenejad S, Van der Heijde D. Subtle changes in individual joints result in both positive and negative change scores in a patient: results from a clinical trial in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2009; 68(11): 1691-1695.

186. Van der Heijde D, Klareskog L, Boers M, Landewe R, Codreanu C, Bolosiu HD et al. Comparison of different definitions to classify remission and sustained remission: 1 year TEMPO results. Ann Rheum Dis 2005; 64(11): 1582-1587.

187. Van der Heijde D, Klareskog L, Landewe R, Bruyn GAW, Cantagrel A, Durez P et al. Disease remission and sustained halting of radiographic progression with combination etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2007; 56(12): 3928-3939.

188. Van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, Codreanu C, Bolosiu H, Melo-Gomes J et al. Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. Arthritis Rheum 2006; 54(4): 1063-1074.

189. Van der Heijde D, Klareskog L, Singh A, Tornero J, Melo-Gomes J, Codreanu C et al. Patient reported outcomes in a trial of combination therapy with etanercept and methotrexate for rheumatoid arthritis: the TEMPO trial. Ann Rheum Dis 2006; 65(3): 328-334.

190. Van der Heijde D, Landewe R, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, Settas L, Pedersen R et al. Presentation and analysis of data on radiographic outcome in clinical trials: experience from the TEMPO study. Arthritis Rheum 2005; 52(1): 49-60.

191. Van der Heijde D, Landewe R, Van Vollenhoven R, Fatenejad S, Klareskog L. Level of radiographic damage and radiographic progression are determinants of physical function: a longitudinal analysis of the TEMPO trial. Ann Rheum Dis 2008; 67(9): 1267-1270.

192. Zhou H, Mayer PR, Wajdula J, Fatenejad S. Unaltered etanercept pharmacokinetics with concurrent methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. J Clin Pharmacol 2004; 44(11): 1235-1243.

193. Hu C, Xu Z, Rahman MU, Davis HM, Zhou H. A latent variable approach for modeling categorical endpoints among patients with rheumatoid arthritis treated with golimumab plus methotrexate. J Pharmacokinet Pharmacodyn 2010; 37(4): 309-321.

194. Hu C, Xu Z, Zhang Y, Rahman MU, Davis HM, Zhou H. Population approach for exposure-response modeling of golimumab in patients with rheumatoid arthritis. J Clin Pharmacol 2010; 51(5): 639-648.

195. Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall ST, Miranda PC et al. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor α given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. Ann Rheum Dis 2009; 68(6): 789-796.

196. Smolen JS, Kay J, Doyle MK. Erratum: "Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor a inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial" (Lancet 2009; 374(9685): 210-221). Lancet 2009; 374(9699): 1422.

197. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, Landewe R, Matteson EL, Wollenhaupt J et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. Lancet 2009; 374(9685): 210-221.

198. Breedveld FC, Emery P, Keystone E, Patel K, Furst DE, Kalden JR et al. Infliximab in active early rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2004; 63(2): 149-155.

199. Breedveld FC, Han C, Bala M, Van der Heijde D, Baker D, Kavanaugh AF et al. Association between baseline radiographic damage and improvement in physical function after treatment of patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2005; 64(1): 52-55.

200. Lipsky PE, Van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2000; 343(22): 1594-1602.

201. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. Lancet 1999; 354(9194): 1932-1939.

202. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Furst D, Weisman MH et al. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage, and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. Arthritis Rheum 2004; 50(4): 1051-1065.

203. Smolen JS, Han C, Bala M, Maini RN, Kalden JR, Van der Heijde D et al. Evidence of radiographic benefit of treatment with infliximab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients who had no clinical improvement: a detailed subanalysis of data from the anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study. Arthritis Rheum 2005; 52(4): 1020-1030.

204. St Clair EW, Wagner CL, Fasanmade AA, Wang B, Schaible T, Kavanaugh A et al. The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis: results from ATTRACT, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2002; 46(6): 1451-1459.

205. Van Vollenhoven RF, Ernestam S, Geborek P, Petersson IF, Coster L, Waltbrand E et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquineto methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial. Lancet 2009; 374(9688): 459-466.

206. Cohen SB, Keystone E, Genovese MC, Emery P, Peterfy C, Tak PP et al. Continued inhibition of structural damage over 2 years in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in combination with methotrexate. Ann Rheum Dis 2010; 69(6): 1158-1161.

207. Keystone E, Emery P, Peterfy CG, Tak PP, Cohen S, Genovese MC et al. Rituximab inhibits structural joint damage in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitor therapies. Ann Rheum Dis 2009; 68(2): 216-221.

208. Keystone E, Burmester GR, Furie R, Loveless JE, Emery P, Kremer J et al. Improvement in patient-reported outcomes in a rituximab trial in patients with severe rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. Arthritis Rheum 2008; 59(6): 785-793.

209. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. Arthritis Rheum 2006; 54(9): 2793-2806.

210. Mease PJ, Cohen S, Gaylis NB, Chubick A, Kaell AT, Greenwald M et al. Efficacy and safety of retreatment in patients with rheumatoid arthritis with previous inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: results from the SUNRISE trial. J Rheumatol 2010; 37(5): 917-927.

211. Garnero P, Thompson E, Woodworth T, Smolen JS. Rapid and sustained improvement in bone and cartilage turnover markers with the anti-interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: results from a substudy of the multicenter double-blind, placebo-controlled trial of tocilizumab in inadequate responders to methotrexate alone. Arthritis Rheum 2010; 62(1): 33-43.

212. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. Lancet 2008; 371(9617): 987-997.

213. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, Da Silva NA, Alecock E et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. Arthritis Rheum 2008; 58(10): 2968-2980.

214. Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, Van Vollenhoven R, Sanchez A. Erratum: "IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biological: results from a 24-week multicentre randomised placedo-controlled trial" (Ann Rheum Dis 2008; 67(11): 1516-23). Ann Rheum Dis 2009; 68(2): 296.

215. Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, Van Vollenhoven R, Sanchez A et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. Ann Rheum Dis 2008; 67(11): 1516-1523.

216. De Filippis L, Caliri A, Anghelone S, Scibilia G, Lo Gullo R, Bagnato G. Improving outcomes in tumour necrosis factor a treatment: comparison of the efficacy of the tumour necrosis factor α blocking agents etanercept and infliximab in patients with active rheumatoid arthritis. Panminerva Med 2006; 48(2): 129-135.

217. Martin Andres A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Comput Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.

218. Cella DF. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Measurement System (FACIT) [online]. In: Patient-Reported Outcome and Quality of Life Instruments Database. 06.2011 [Zugriff: 28.06.2011]. URL: http://www.proqolid.org/proqolid/instruments/functional_assessment_of_chronic_illness_therapy_measurement_system_facit.

219. Cuomo G, Molinaro G, La Montagna G, Migliaresi S, Valentini G. A comparison between the Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Disease Activity Score (DAS28) as measure of response to treatment in patients undergoing different therapeutic regimens [Italienisch]. Reumatismo 2006; 58(1): 22-25.

220. De Stefano R, Frati E, Nargi F, Baldi C, Menza L, Hammoud M et al. Comparison of combination therapies in the treatment of rheumatoid arthritis: leflunomide-anti-TNF-alpha versus methotrexate-anti-TNF-alpha. Clin Rheumatol 2010; 29(5): 517-524.

221. Estellat C, Ravaud P. Lack of head-to-head trials and fair control arms: randomized controlled trials of biologic treatment for rheumatoid arthritis. Arch Intern Med 2012; 172(3): 237-244.

222. Ioannidis JP, Karassa FB. The need to consider the wider agenda in systematic reviews and meta-analyses: breadth, timing, and depth of the evidence. BMJ 2010; 341: c4875.

223. Blumenauer BBTB, Cranney A, Burls A, Coyle D, Hochberg MC, Tugwell P et al. Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2003; (3): CD004525.

224. Blumenauer BBTB, Judd M, Wells GA, Burls A, Cranney A, Hochberg MC et al. Infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2002; (3): CD003785.

225. Maxwell L, Singh JA. Abatacept for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2009; (4): CD007277.

226. Mertens M, Singh JA. Anakinra for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2009; (1): CD005121.

227. Navarro-Sarabia F, Ariza-Ariza R, Hernandez-Cruz B, Villanueva I. Adalimumab for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2005; (3): CD005113.

228. Ruiz Garcia V, Jobanputra P, Amanda B, Cabello JB, Gálvez Muñoz JG, Saiz Cuenca ESC et al. Certolizumab pegol (CDP870) for rheumatoid arthritis in adults. Cochrane Database Syst Rev 2011; (2): CD007649.

229. Singh JA, Beg S, Lopez-Olivo MA. Tocilizumab for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2010; (7): CD008331.

230. Singh JA, Noorbaloochi S, Singh G. Golimumab for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2010; (1): CD008341.

231. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie bei der rheumatoiden Arthritis: Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Berichtsplan; Auftrag A10-01 [online]. 09.05.2011 [Zugriff: 17.05.2011]. URL: https://www.iqwig.de/download/A10-01_DWA-Berichtsplan_Biologika_Zweitlinientherapie_bei_rheumatoider_Arthritis.pdf.

232. Fransen J, Creemers MCW, Van Riel PLCM. Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the disease activity score (DAS28) with the ARA preliminary remission criteria. Rheumatology (Oxford) 2004; 43(10): 1252-1255.

233. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Clinical and economic overview: Biological response modifier agents for adults with rheumatoid arthritis: therapeutic review [online]. 11.2010 [Zugriff: 09.11.2010]. URL: http://www.cadth.ca/media/pdf/TR_RA_Clinical_and_Economic_Overview_e.pdf.

234. Malottki K, Barton P, Tsourapas A, Uthman A, Liu Z, Routh K et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatercept for the treatment of rheumatoid arthritis after failure of a TNF inhibitor: a systematic review and economic evaluation [online]. 24.11.2009 [Zugriff: 08.03.2011]. URL: http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12135/47685/47685.pdf.

235. Bristol-Myers Squibb. A phase III, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of BMS-188667 in subjects with active rheumatoid arthritis on background DMARDS who have failed anti-TNF therapy; study IM101029; clinical study report [unveröffentlicht]. 2005.

236. Centocor. Open-label, pilot protocol of patients with rheumatoid arthritis who switch to infliximab after incomplete response to etanercept: study C0168T61; clinical study report [unveröffentlicht]. 2006.

237. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

238. Glanville JM, Lefebvre C, Miles JN, Camosso-Stefinovic J. How to identify randomized controlled trials in MEDLINE: ten years on. J Med Libr Assoc 2006; 94(2): 130-136.

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

240. De Charoo F. Euroqol EQ-5D (EQ-5D) [online]. In: PROQOLID: Patient-Reported Outcome and Quality of Life Instruments Database. 09.2011 [Zugriff: 15.12.2011]. URL: http://www.proqolid.org.

241. Wolfe F, Michaud K, Li T. Sleep disturbance in patients with rheumatoid arthritis: evaluation by medical outcomes study and visual analog sleep scales. J Rheumatol 2006; 33(10): 1942-1951.

242. Lee KA. Lee Fatigue Scale (LFS or VAS-F) [online]. In: PROQOLID Patient-Reported Outcome and Quality of Life Instruments Database. 05.2008 [Zugriff: 29.06.2010]. URL: http://www.proqolid.org/proqolid/instruments/lee_fatigue_scale_lfs_or_vas_f.

243. Pincus T, Swearingen C, Wolfe F. Toward a multidimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ): assessment of advanced activities of daily living and psychological status in the patient-friendly health assessment questionnaire format. Arthritis Rheum 1999; 42(10): 2220-2230.

244. FACIT. FACIT-F: version 4 [online]. 16.11.2007 [Zugriff: 07.05.2012]. URL: www.facit.org/LiteratureRetrieve.aspx?ID=42363.

245. Fries JF. Health Assessment Questionnaire (HAQ) [online]. In: Patient-Reported Outcome and Quality of Life Instruments Database. 02.2011 [Zugriff: 28.06.2011]. URL: http://www.proqolid.org/proqolid/instruments/health_assessment_questionnaire_haq.

246. Pincus T, Summey JA, Soraci SA, Jr., Wallston KA, Hummon NP. Assessment of patient satisfaction in activities of daily living using a modified Stanford Health Assessment Questionnaire. Arthritis Rheum 1983; 26(11): 1346-1353.

247. Pincus T, Yazici Y, Bergman M. Development of multi-dimensional health assessment questionnaire (MDHAQ) for the infrastructure of standard clinical care. Clin Exp Rheumatol 2005; 23(Suppl 39): S19-S28.

248. Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. Pharmacoeconomics 1993; 4(5): 353-365.

249. Weyer G. Internationale Skalen für Psychiatrie. Göttingen: Beltz-Test; 2005.

250. Ware JE Jr, Kosinski M, Keller S. A 12-item short form health survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. Med Care 1996; 34(3): 220-233.

251. EuroQol Group. Euroqol EQ-5D (EQ-5D) [online]. In: Patient-Reported Outcome and Quality of Life Instruments Database. 02.2011 [Zugriff: 28.06.2011]. URL: http://www.proqolid.org/proqolid/instruments/euroqol_eq_5d_eq_5d.

252. Health Utilities Group. Health Utilities Index and quality-of-life [online]. 20.02.2006 [Zugriff: 24.01.2012]. URL: http://fhs.mcmaster.ca/hug.

253. Furlong WJ, Feeny DH, Torrance GW, Barr RD. The Health Utilities Index (HUI) system for assessing health-related quality of life in clinical studies. Ann Med 2001; 33(5): 375-384.

254. Harrison MJ, Davies LM, Bansback NJ, Ingram M, Anis AH, Symmons DP. The validity and responsiveness of generic utility measures in rheumatoid arthritis: a review. J Rheumatol 2008; 35(4): 592-602.

255. European Medicines Agency. ICH Topic E 2 A: clinical safety data management; definitions and standards for expedited reporting; step 5 [online]. 06.1995 [Zugriff: 06.03.2012]. URL: http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002749.pdf.

256. Bristol-Myers Squibb. A multi-center, randomized, double-blind, placebo controlled study to evaluate the safety and clinical efficacy of intravenous infusions of BMS-188667 (abatacept, 2 mg/kg) given monthly in combination with subcutaneous injections of etanercept (25 mg) given twice weekly to subjects with active rheumatoid arthritis: study IM101101; clinical study report [unveröffentlicht]. 2005.

257. Knoll, Abbott Laboratories. A multi-centre randomised placebo-controlled phase III study comparing two doses and two dosing intervals of the fully human anti-TNF antibody D2E7 versus placebo administered over 6 months as subcutaneous injections in patients with rheumatoid arthritis: study no DE011; final clinical study report [unveröffentlicht]. 2002.

258. Abbott, Eisai. A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled, dose-ranging study of subcutaneously administered adalimumab in adult Japanese subjects with rheumatoid arthritis: study no M02-575/D2E7-J081-011; clinical study report [unveröffentlicht]. 2007.

259. Amgen. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre, dose-ranging study of the efficacy and safety of recombinant-methionyl human interleukin-1-receptor antagonist (Anakinra) in patients with active rheumatoid arthritis:study no IL-1ra 0560; clinical study report [unveröffentlicht]. 1999.

260. Amgen. A 24-week study to evaluate the safety and efficacy of anakinra therapy in the presence of background methotrexate in subjects with rheumatoid arthritis: study no IL-1a 960180; clinical study report [unveröffentlicht]. 2000.

261. Amgen. A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study to evaluate the safety and efficacy of a continuous subcutaneous infusion of Anakinra (r-metHuIL-1ra) in patients with rheumatoid arthritis: study no IL-1ra 980220; clinical study report [unveröffentlicht]. 2001.

262. Genovese MC, Cohen S, Moreland L, Lium D, Robbins S, Newmark R et al. Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. Arthritis Rheum 2004; 50(5): 1412-1419.

263. UCB Pharma. Efficacy and safety of CDP870 400 mg subcutaneously versus placebo in the treatment of the signs and symptoms of patients with rheumatoid arthritis who have previously failed at least one DMARD: study no CDP870-011; clinical study report [unveröffentlicht]. 2006.

264. UCB Pharma. Efficacy and safety of CDP870 400 mg subcutaneously in combination with methotrexate compared to methotrexate alone in the treatment of the signs and symptoms of patients with rheumatoid arthritis who are partial responders to methotrexate: study no CDP870-014; clinical study report [unveröffentlicht]. 2006.

265. Wyeth Research. Comparison of etanercept, sulfasalzine, and the combination of etanercept and sulfasalazine in patients with active rheumatoid arthritis receiving sulfasalazine; study no 0881A1-309-EU/AU; final report [unveröffentlicht]. 2005.

266. Wyeth-Ayerst Research. Phase III double-blind, placebo-controlled randomized study of recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75) fusion protein (TNFR:Fc) in DMARD-failing active rheumatoid arthritis: study no 16.0009; clinical study report [unveröffentlicht]. 1998.

267. Hu D, Bao C, Chen S, Gu J, Li Z, Sun L et al. A comparison study of a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein (rhTNFR:Fc) and methotrexate in treatment of patients with active rheumatoid arthritis in China. Rheumatol Int 2009; 29(3): 297-303.

268. Kosinski M, Kujawski SC, Martin R, Wanke LA, Buatti MC, Ware JE Jr et al. Health-related quality of life in early rheumatoid arthritis: impact of disease and treatment response. Am J Manag Care 2002; 8(3): 231-240.

269. Kremer J, Ritchlin C, Mendelsohn A, Baker D, Kim L, Xu Z et al. Golimumab, a new human anti-tumor necrosis factor alpha antibody, administered intravenously in patients with active rheumatoid arthritis: forty-eight-week efficacy and safety results of a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled study. Arthritis Rheum 2010; 62(4): 917-928.

270. Centocor. Phase II multicenter study of chimeric anti-TNF monoclonal antibody (cA2) in adjunct to methotrexate treatment in patients with rheumatoid arthritis: study no C0168T14; clinical study report [unveröffentlicht]. 1997.

271. Taylor PC, Steuer A, Gruber J, Cosgrove DO, Blomley MJK, Marsters PA et al. Comparison of ultrasonographic assessment of synovitis and joint vascularity with radiographic evaluation in a randomized, placebo-controlled study of infliximab therapy in early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2004; 50(4): 1107-1116.

272. Roche. Phase IV protocol to assess the effect on quality of life and the efficacy of rituximab (anti-CD20 mAb) in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, open label, 3-arm, multicenter study: study no ML18238; study report [unveröffentlicht]. 2011.

273. Biogen Idec. A randomized, double-blinded, placebo-controlled study to evaluate the tolerability and safety of rituximab when given in combination with methotrexate and etanercept (Enbrel) or methotrexate and adalimumab (Humira) in subjects with active rheumatoid arthritis: study no 102-RA-201; clinical study report [unveröffentlicht]. 2010.

274. Chugai Pharmaceutical. Phase III randomised, parallel-group study of MRA in patients with rheumatoid arthritis: study no MRA012JP; clinical study report [unveröffentlicht]. 2006.

275. Chugai Pharmaceutical. Double-blind, parallel-group, controlled phase III study of MRA in patients with rheumatoid arthritis: study no MRA213JP; clinical study report [unveröffentlicht]. 2006.

276. Roche. A randomized, double-blind, double-dummy, parallel group study of the safety and efficacy of tocilizumab monotherapy, versus methotrexate (MTX) monotherapy, in patients with active rheumatoid arthritis: study no WA17824; clinical study report [unveröffentlicht]. 2007.

277. Van Riel PLCM, Kievit W. Cost-effectiveness of new medicines (Mabthera and Orencia) compared to a second TNF blocking medicine, for patients with inadequate effect of a first TNF blocking medicine [online]. In: Nederlands Trialregister. 31.03.2009 [Zugriff: 15.11.2010]. URL: http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=1605.

278. Korzh OM. Influence of Infliximab on circulating osteoprogesterin and its prognostic value in patients with rheumatoid arthritis [online]. In: EULAR 2004; 09.-12.06.2004; Berlin, Deutschland; abstract archive. Abstract FRI0004. URL: http://www.abstracts2view.com/eular/view.php?nu=EULAR04L1_2004FRI0004.

279. Quinn M, Conaghan PG, Greenstein A. The effect of TNF blockade on bone loss in early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2002; 46(Suppl): S519.

280. Durez P, Malghem J, Nzeusseu Toukap A, Depresseux G, Lauwerys BR, Westhovens R et al. Treatment of early rheumatoid arthritis: a randomized magnetic resonance imaging study comparing the effects of methotrexate alone, methotrexate in combination with infliximab, and methotrexate in combination with intravenous pulse methylprednisolone. Arthritis Rheum 2007; 56(12): 3919-3927.

281. Durez P, Malghem J, Toukap AN, Depresseux G, Lauwerys BR, Westhovens R et al. A prospective one year randomized comparative clinical and MRI study of the effects of methotrexate (MTX) alone or in combination with infliximab (IFX) or intravenous (IV) pulse methylprednisolone (MP) in early rheumatoid arthritis (RA). Ann Rheum Dis 2006; 65(Suppl 2): 54-55.

282. Haraoui P, Genant HK, Peterfy C, Westhovens R, Becker JC, Vratsanos G et al. Abatacept provides an increasing degree of inhibition of structural damage progression through 3 years in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate who remain on treatment. J Rheumatol 2009; 36(11): 2569.

283. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1999; 130(6): 478-486.

284. Mathias SD, Colwell HH, Miller DP, Moreland LW, Buatti M, Wanke L. Health-related quality of life and functional status of patients with rheumatoid arthritis randomly assigned to receive etanercept or placebo. Clin Ther 2000; 22(1): 128-139.

285. Sheeran T, Emery P, Day R, Nash P. Duration of response to a single treatment course of Rituximab (RTX) in active rheumatoid arthritis (RA): a randomised controlled trial. Intern Med J 2005; 35(11): A113.

286. Shergy WJ, Kaine JL, Hurd ER, Cohen SB, Roth S, Brodsky A et al. Disease activity score in a large placebo-controlled randomized study of rheumatoid arthritis patients treated with anakinra (Kineret). Ann Rheum Dis 2003; 62(Suppl 1): 186.

287. Shim SC, Park SH, Bae SC, Song YW, MacAraeg GM, Delvaux A et al. Efficacy and safety of abatacept in Korean patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled bridging study. Int J Rheum Dis 2010; 13(Suppl 1): 101.

288. Singh G, Singh A, Wanke L, Sato R. Rapid improvement of fatigue in patients on etanercept compared to those on methotrexate: a double-blind randomized trial in 632 MTX-naive patients with early, active rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2003; 62(Suppl 1): 157.

289. Tak PP, Rigby W, Rubbert A, Peterfy C, Van Vollenhoven RF, Stohl W et al. Rituximab plus methotrexate (MTX) inhibits joint damage and improves clinical outcomes in patients with early, active rheumatoid arthritis (RA) who are nave to MTX. Rheumatology 2010; 49(Suppl 1): i4.

290. Wells G, Dougados M, Schmidely N, Lafosse C, Le Bars M, Van Riel P. Achievement of sustained low disease activity state predicts the absence of structural damage progression in patients with rheumatoid arthritis: insights from the abatacept database. J Rheumatol 2009; 36(11): 2593-2594.

291. Zhao H, Zhao FT, Wang YL. Therapeutic effects of different doses of recombinant human tumor necrosis factor-receptor II: IgG Fc fusion protein on rheumatoid arthritis [Chinesisch]. Journal of Shanghai Jiaotong University (Medical Science) 2009; 29(12): 1509-1511.

292. Zhou H, Xu Z, Rahman MU, Wagner C, Pendley C, Han J et al. Exposure-efficacy assessment of golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: application of population pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling. Ann Rheum Dis 2006; 65(Suppl 2): 514.

Anhang A – Suchstrategien

1. BIOSIS

Suchoberfläche: Ovid

- BIOSIS Previews 1969 to 2010 Week 41

#	Searches
1	(rheuma* adj6 arthritis).mp.
2	Rituximab*.ti,ab.
3	(MabThera or "idec c2b8" or "cd20 antibody").ab,ti.
4	or/2-3
5	Abatacept*.ab,ti.
6	(Orencia* or "bms 188667" or "bms 224818" or "ctla4*" or "lea29*" or "bms188667" or "bms224818").ab,ti.
7	or/5-6
8	Etanercept.ab,ti.
9	(Enbrel* or "tnr 001" or "Fc fusion protein" or "TNTR-Fc").ab,ti.
10	or/8-9
11	Infliximab*.ab,ti.
12	(remicade or avakine or "monoclonal antibody cA2" or "MAb cA2").ab,ti.
13	or/11-12
14	Adalimumab*.ab,ti.
15	Humira.ab,ti.
16	(antibody adj3 D2E7).ab,ti.
17	or/14-16
18	Certolizumab*.ab,ti.
19	(Cimzia or CDP 870 or CDP870).ab,ti.
20	or/18-19
21	Golimumab*.ab,ti.
22	(Simponi* or "cnto 148").ab,ti.
23	or/21-22
24	Anakinra*.ab,ti.
25	(Kineret* or "IL1 Inhibitor").ab,ti.
26	(interleukin 1 adj6 (inhibit* or antagonist or antibody)).ab,ti.
27	or/24-26
28	(Atlizumab* or Tocilizumab*).ab,ti.
29	((IL 6 or interleukin 6) adj3 receptor adj6 (inhibit* or antagonist or antibody)).ab,ti.
30	(RoActemra* or Actemra* or "r 1569").ab,ti.
31	or/28-30
32	or/4,7,10,13,17,20,23,27,31
33	(random* or Placebo*).mp.

#	Searches
34	((singl* or doubl* or trebl* or tripl*) adj6 (blind* or mask*)).mp.
35	(Clinic* adj6 (trial* or Stud*)).mp.
36	(cross over or crossover).mp.
37	Clinical trial.cb.
38	or/33-37
39	system* review*.mp.
40	((pool* or meta) and analys*).mp.
41	(metaanalys* or meta analysis).mp.
42	(medline or embase or cochrane).mp.
43	(review? and search*).mp.
44	or/39-43
45	or/38,44
46	and/1,32,45

2. EMBASE

Suchoberfläche: Ovid

- EMBASE 1980 to 2010 September 21

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematic Review: Wong [237] – High specificity strategy;
- RCT: Wong [237] – High sensitivity strategy

#	Searches
1	exp Rheumatoid Arthritis/
2	(rheuma* adj6 arthritis).ab,ti.
3	1 or 2
4	Rituximab*.ti,ab.
5	(MabThera or "idec c2b8" or "cd20 antibody").ab,ti.
6	*Rituximab/
7	or/4-6
8	Abatacept*.ab,ti.
9	*Abatacept/
10	(Orencia* or "bms 188667" or "bms 224818" or "ctla4*" or "lea 29*" or "bms88667" or "bms224818").ab,ti.
11	or/8-10
12	Etanercept.ab,ti.
13	*Etanercept/
14	(Enbrel* or "tnr 001" or "Fc fusion protein" or "TNTR-Fc").ab,ti.

#	Searches
15	or/12-14
16	Infliximab*.ab,ti.
17	*Infliximab/
18	(remicade or avakine or "monoclonal antibody cA2" or "MAb cA2").ab,ti.
19	or/16-18
20	Adalimumab*.ab,ti.
21	*Adalimumab/
22	Humira.ab,ti.
23	(antibody adj3 D2E7).ab,ti.
24	or/20-23
25	Certolizumab*.ab,ti.
26	*Certolizumab pegol/
27	(Cimzia or CDP 870 or CDP870).ab,ti.
28	or/25-27
29	Golimumab*.ab,ti.
30	*Golimumab/
31	(Simponi* or "cnto 148").ab,ti.
32	or/29-31
33	Anakinra*.ab,ti.
34	*Recombinant interleukin 1 receptor blocking agent/
35	(Kineret* or "IL1 Inhibitor").ab,ti.
36	(interleukin 1 adj6 (inhibit* or antagonist or antibody)).ab,ti.
37	or/33-36
38	*interleukin 6 receptor alpha/
39	(Atlizumab* or Tocilizumab*).ab,ti.
40	((IL-6 or interleukin 6) adj3 receptor adj6 (inhibit* or antagonist or antibody)).ab,ti.
41	Atlizumab/
42	Tocilizumab/
43	(RoActemra* or Actemra* or "r 1569").ab,ti.
44	or/38-43
45	or/7,11,15,19,24,28,32,37,44
46	Rituximab/ or Abatacept/ or Etanercept/ or Infliximab/ or Adalimumab/ or Certolizumab pegol/ or Golimumab/ or Recombinant interleukin 1 receptor blocking agent/ or Interleukin 6 receptor monoclonal antibody/ or Atlizumab/ or Tocilizumab/
47	or/45-46
48	random*.tw.
49	clinical trial*.mp.
50	exp health care quality/
51	or/48-50
52	meta analysis.tw.

#	Searches
53	systematic review.tw.
54	(MEDLINE or Pubmed or Embase or Cochrane).tw.
55	or/52-54
56	and/3,45,51
57	and/3,47,55
58	or/56-57

3. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R)
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update

Es wurden folgende Filter übernommen:

- Systematic Review: Wong [237] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity;
- RCT: Glanville [238] – Strategy D (revised version)

#	Searches
1	exp Arthritis, Rheumatoid/
2	(rheuma* adj6 arthritis).ab,ti.
3	1 or 2
4	Rituximab*.ti,ab.
5	(MabThera or "idec c2b8" or "cd20 antibody").ab,ti.
6	rituximab.rn.
7	or/4-6
8	Abatacept*.ab,ti.
9	Abatacept.rn.
10	(Orencia* or "bms 188667" or "bms 224818" or "ctla4*" or "lea 29*" or "bms88667" or "bms224818").ab,ti.
11	or/8-10
12	Etanercept*.ab,ti.
13	"TNFR-Fc fusion protein".rn.
14	(Enbrel* or "tnr 001" or "Fc fusion protein" or "TNTR-Fc").ab,ti.
15	or/12-14
16	Infliximab*.ab,ti.
17	infliximab.rn.
18	(remicade or avakine or "monoclonal antibody cA2" or "MAb cA2").ab,ti.
19	or/16-18
20	Adalimumab*.ab,ti.
21	adalimumab.rn.
22	Humira.ab,ti.
23	(antibody adj3 D2E7).ab,ti.
24	or/20-23
25	Certolizumab*.ab,ti.
26	CDP870.rn.
27	(Cimzia or CDP 870 or CDP870).ab,ti.
28	or/25-27
29	Golimumab*.ab,ti.
30	golimumab.rn.
31	(Simponi* or "cnto 148").ab,ti.
32	or/29-31
33	Anakinra*.ab,ti.
34	"Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein".rn.
35	(Kineret* or "IL1 Inhibitor").ab,ti.
36	(interleukin 1 adj6 (inhibit* or antagonist or antibody)).ab,ti.
37	or/33-36
38	(Atlizumab* or Tocilizumab*).ab,ti.
39	((IL-6 or interleukin 6) adj3 receptor adj6 (inhibit* or antagonist or antibody)).ab,ti.

#	Searches
40	tocilizumab.rn.
41	(RoActemra* or Actemra* or "r 1569").ab,ti.
42	or/38-41
43	or/7,11,15,19,24,28,32,37,42
44	clinical trial.pt.
45	randomized.ab.
46	placebo.ab.
47	clinical trials as topic/
48	randomly.ab.
49	trial.ti.
50	drug therapy.fs.
51	effects.ti.
52	comparative study/
53	or/44-52
54	meta analysis.mp,pt.
55	review.pt.
56	search*.tw.
57	or/54-56
58	or/53,57
59	and/3,43,58

4. PubMed

Suchoberfläche: NLM

- PubMed - as supplied by publisher
- PubMed - in process
- PubMed – OLDMEDLINE
- PubMed - pubmednotmedline

Search	Most Recent Queries
#1	Search rheuma*[TIAB] AND arthritis[TIAB]
#2	Search Rituximab*[TIAB]
#3	Search MabThera[TIAB] OR "idec c2b8"[TIAB] OR "cd20 antibody"[TIAB]
#4	Search Abatacept*[TIAB]
#5	Search Orencia*[TIAB] OR "bms 188667"[TIAB] OR "bms 224818"[TIAB] OR "ctla4"[TIAB] OR "lea29*"[TIAB] OR "bms88667"[TIAB] OR "bms224818"[TIAB]
#6	Search Etanercept*[TIAB]
#7	Search Enbrel*[TIAB] OR "tnr 001"[TIAB] OR "Fc fusion protein"[TIAB] OR "TNTR-Fc"[TIAB]
#8	Search Infliximab*[TIAB]
#9	Search remicade[TIAB] OR avakine[TIAB] OR "monoclonal antibody cA2"[TIAB] OR "MAb cA2"[TIAB]
#10	Search Adalimumab*[TIAB]
#11	Search Humira[TIAB]
#12	Search antibody[TIAB] AND D2E7[TIAB]
#13	Search Certolizumab*[TIAB]
#14	Search Cimzia[TIAB] OR "CDP 870"[TIAB] OR "CDP870"[TIAB]
#15	Search Golimumab*[TIAB]
#16	Search Simponi*[TIAB] OR "cnto 148"[TIAB]
#17	Search Anakinra*[TIAB]
#18	Search Kineret*[TIAB] OR "IL1 Inhibitor"[TIAB]
#19	Search "interleukin 1" AND (inhibit*[TIAB] OR antagonist[TIAB] OR antibody[TIAB])
#20	Search Atlizumab*[TIAB] OR Tocilizumab*[TIAB]
#21	Search (IL 6[TIAB] OR "Interleukin 6 receptor"[TIAB]) AND (inhibit*[TIAB] OR antagonist[TIAB] OR antibody[TIAB])
#22	Search RoActemra*[TIAB] OR Actemra*[TIAB] OR "r 1569"[TIAB]
#23	Search #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22
#24	Search #1 AND #23
#25	Search search*[TIAB] OR meta analysis[TIAB] OR review[TIAB]
#26	Search randomized controlled trial[TIAB] OR random*[TIAB] OR placebo[TIAB]
#27	Search #25 OR #26
#28	Search #24 AND #27
#29	Search #28 NOT medline[sb]

5. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews)
- Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)

ID	Search
#1	MeSH descriptor Arthritis, Rheumatoid explode all trees
#2	rheuma* NEAR/6 arthritis
#3	(#1 OR #2)
#4	(Rituximab*):ti,ab
#5	(MabThera or idec c2b8 or cd20 antibody):ti,ab,kw
#6	(#4 OR #5)
#7	(Abatacept*):ti,ab
#8	(Orencia* or bms 188667 or bms 224818 or ctla4* or lea29* or bms188667 or bms224818):ti,ab,kw
#9	(#7 OR #8)
#10	(Etanercept*):ti,ab
#11	(Enbrel* or tnr 001 or fc fusion protein or TNTR-Fc):ti,ab,kw
#12	(#10 OR #11)
#13	(Infliximab*):ti,ab
#14	(remicade or avakine or monoclonal antibody cA2 or MAb cA2):ti,ab,kw
#15	(#13 OR #14)
#16	(Adalimumab*):ti,ab
#17	(Humira):ti,ab,kw
#18	(antibody NEAR/6 D2E7):ti,ab,kw
#19	(#16 OR #17 OR #18)
#20	(Certolizumab*):ti,ab
#21	(Cimzia or CDP 870 or CDP870):ti,ab,kw
#22	(#20 OR #21)
#23	(Golimumab*):ti,ab
#24	(Simponi* or cnto 148):ti,ab,kw
#25	(#23 OR #24)
#26	(Anakinra*):ti,ab
#27	(Kineret* or IL1 Inhibitor):ti,ab,kw
#28	(interleukin 1 NEAR/6 (inhibit* or antagonist or antibody)):ti,ab,kw
#29	(#26 OR #27 OR #28)
#30	(Atlizumab* or Tocilizumab*):ti,ab
#31	((IL 6 or interleukin6) NEAR/3 receptor NEAR/6 (inhibit* or antagonist or antibody)):ti,ab,kw

ID	Search
#32	(RoActemra* or Actemra* or r 1569):ti,ab,kw
#33	(#30 OR #31 OR #32)
#34	(#6 OR #9 OR #12 OR #15 OR #19 OR #22 OR #25 OR #29 OR #33)
#35	(#3 AND #34)

Anhang B – Liste der ausgeschlossenen Dokumente zum Thema mit Ausschlussgründen

Nicht E1 (Population)

1. Efficacy of etanercept in the treatment of children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Eur J Pediatr 2000; 159(10): 785.

2. Aikawa NE, Carvalho JF, Bonfa E, Lotito APN, Silva CAA. Macrophage activation syndrome associated with etanercept in a child with systemic onset juvenile idiopathic arthritis. Isr Med Assoc J 2009; 11(10): 635-636.

3. Angeles-Han S, Flynn T, Lehman T. Abatacept for refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: a case report. J Rheumatol 2008; 35(9): 1897-1898.

4. Armbrust W, Kamphuis SSM, Wolfs TWF, Fiselier TJW, Nikkels PG, Kuis W et al. Tuberculosis in a nine-year-old girl treated with infliximab for systemic juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology 2004; 43(4): 527-529.

5. Ayaz NA, Demirkaya E, Bilginer Y, Ozcelik U, Cobanoglu N, Kiper N et al. Preventing tuberculosis in children receiving anti-TNF treatment. Clin Rheumatol 2010; 29(4): 389-392.

6. Barber J, Sheeran T, Mulherin D. Anti-tumour necrosis factor treatment in a patient with anorexia nervosa and juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis 2003; 62(5): 490-491.

7. Barbosa CMPL, Terreri MTRA, Oliveira SKF, Rodrigues MCF, Bica BERG, Sacchetti S et al. Adverse reactions during infliximab infusion in children and adolescents: multicenter study. Revista Brasileira de Reumatologia 2008; 48(5): 278-282.

8. Becker M, Rose CD, McIlvain-Simpson G. Niacin-like reaction to infliximab infusion in systemic juvenile rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2004; 31(12): 2529-2530.

9. Beresford MW, Baildam EM. New advances in the management of juvenile idiopathic arthritis; 2: the era of biologicals. Archives of Disease in Childhood Education & Practice 2009; 94(5): 151-156.

10. Billiau AD, Cornillie F, Wouters C. Infliximab for systemic onset juvenile idiopathic arthritis: experience in 3 children. J Rheumatol 2002; 29(5): 1111-1114.

11. Bloom BJ. Development of diabetes mellitus during etanercept therapy in a child with systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2000; 43(11): 2606-2608.

12. Bongartz T. Tocilizumab for rheumatoid and juvenile idiopathic arthritis. Lancet 2008; 371(9617): 961-963.

13. Borte S, Liebert UG, Borte M, Sack U. Efficacy of measles, mumps and rubella revaccination in children with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate and etanercept. Rheumatology 2009; 48(2): 144-148.

14. Bout-Tabaku S, Rivas-Chacon R, Restrepo R. Systemic lupus erythematosus in a patient treated with etanercept for polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2007; 34(12): 2503-2504.

15. Brik R, Rosen I, Savulescu D, Borovoi I, Gavish M, Nagler R. Salivary antioxidants and metalloproteinases in juvenile idiopathic arthritis. Mol Med 2010; 16(3-4): 122-128.

16. Brodszky V, Pentek M, Majer I, Karpati K, Gulacsi L. Etanercept in patients with juvenile idiopathic arthritis: systematic review and economic evaluation. Budapest: Unit of Health Economics and Technology Assessment; 2006.

17. Bruhn C. Rheumatoide Arthritis: neues Biologikum für Erwachsene und Kinder vor der Zulassung. Dtsch Apoth Ztg 2008; 148(23): 42-45.

18. Brunner HI, Lovell DJ, Finck BK, Giannini EH. Preliminary definition of disease flare in juvenile rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2002; 29(5): 1058-1064.

19. Cannioto Z, Taddio A, Lepore L, Zennaro F. Atlanto-axial subluxation in a patient with polyarticular juvenile idiopathic arthritis: clinical and radiological response to infliximab. Clin Exp Rheumatol 2008; 26(4): 704-705.

20. Carrasco R, Smith JA, Lovell D. Biologic agents for the treatment of juvenile rheumatoid arthritis: current status. Paediatr Drugs 2004; 6(3): 137-146.

21. Cohen JD, Jorgensen C. The biotherapies in pediatrics: example of etanercept in idiopathic juvenile arthritis [Französisch]. Medecine Therapeutique 2007; 13(5): 342-347.

22. Corona F, Scarazatti M, Dell'Era L, Beltramelli M, Carnelli V, Bardare M. Active refractory juvenile idiopathic arthritis: treatment with infliximab; efficacy and safety. Ital J Pediatr 2004; 30(3): 165-168.

23. Cortis E, Insalaco A. Macrophage activation syndrome in juvenile idiopathic arthritis. Acta Paediatr Suppl 2006; 95(452): 38-41.

24. Cummins C, Connock M, Fry-Smith A, Burls A. A systematic review of effectiveness and economic evaluation of new drug treatments for juvenile idiopathic arthritis: etanercept. Health Technol Assess 2002; 6(17): 1-43.

25. De Benedetti F. Targeting interleukin-6 in pediatric rheumatic diseases. Curr Opin Rheumatol 2009; 21(5): 533-537.

26. De Benedetti F, Pignatti P, Massa M, Sartirana P, Ravelli A, Martini A. Circulating levels of interleukin 1 beta and of interleukin 1 receptor antagonist in systemic juvenile chronic arthritis. Clin Exp Rheumatol 1995; 13(6): 779-784.

27. De Marco G, Gerloni V, Pontikaki I, Lurati A, Teruzzi B, Salmaso A et al. Long-term evaluation of infliximab in the treatment of persistently active Juvenile Idiopathic Arthritis refractory to conventional therapy [Italienische]. Reumatismo 2007; 59(1): 50-56.

28. De Vries MK, Van der Horst-Bruinsma IE, Wolbink GJ. Adalimumab in juvenile rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2008; 359(23): 2496.

29. Dekker L, Armbrust W, Rademaker CMA, Prakken B, Kuis W, Wulffraat NM. Safety of anti-TNFα therapy in children with juvenile idiopathic arthritis. Clin Exp Rheumatol 2004; 22(2): 252-258.

30. Demirkaya E, Cok I, Durmaz E, Ulutas OK, Ayaz NA, Besbas N et al. Genotoxicity of anti-tumor necrosis factor therapy in patients with juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Care Res 2010; 62(1): 73-77.

31. Diak P, Siegel J, La Grenade L, Choi L, Lemery S, McMahon A. Tumor necrosis factor α blockers and malignancy in children: forty-eight cases reported to the Food and Drug Administration. Arthritis Rheum 2010; 62(8): 2517-2524.

32. Doggrell SA. Is tocilizumab an option for the treatment of arthritis? Expert Opin Pharmacother 2008; 9(11): 2009-2013.

33. Duckers G, Niehues T. Die Bedeutung von Biologika bei der Therapie der SoJIA (Morbus Still). Z Rheumatol 2010; 69(6): 505-515.

34. Eberhard BA, Ilowite NT. Response of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis to etanercept: is the glass half full or half empty? J Rheumatol 2005; 32(5): 763-765.

35. Ecker-Schlipf B. Juvenile idiopathische Arthritis: Behandlungserfolge mit Abatacept. Med Monatsschr Pharm 2009; 32(7): 274-275.

36. Elliott MJ, Woo P, Charles P, Long-Fox A, Woody JN, Maini RN. Suppression of fever and the acute-phase response in a patient with juvenile chronic arthritis treated with monoclonal antibody to tumour necrosis factor-α (cA2). Br J Rheumatol 1997; 36(5): 589-593.

37. Emmrich P, Kruse K. Etanercept bei Kindern mit polyartikulärer juveniler chronischer Arthritis. Monatsschr Kinderheilkd 2000; 148(8): 785.

38. Fathalla BM, Goldsmith DP, Pascasio JMC, Baldridge A. Development of autoimmune hepatitis in a child with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis during therapy with etanercept. J Clin Rheumatol 2008; 14(5): 297-298.

39. Favalli EG, Arreghini M, Arnoldi C, Panni B, Marchesoni A, Tosi S et al. Anti-tumor necrosis factor α switching in rheumatoid arthritis and juvenile chronic arthritis. Arthritis Rheum 2004; 51(2): 301-302.

40. Feito JG, Pereda CA. Rituximab therapy produced rapid and sustained clinical improvement in a patient with systemic onset juvenile idiopathic arthritis refractory to TNF α antagonists. J Clin Rheumatol 2009; 15(7): 363-365.

41. Fitch PG, Cron RQ. Septic abscess in a child with juvenile idiopathic arthritis receiving anti-tumor necrosis factor-α. J Rheumatol 2006; 33(4): 825.

42. Foeldvari I, Kruger E, Schneider T. Acute, non-obstructive, sterile cholecystitis associated with etanercept and infliximab for the treatment of juvenile polyarticular rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2003; 62(9): 908-909.

43. Foell D, Wittkowski H, Hammerschmidt I, Wulffraat N, Schmeling H, Frosch M et al. Monitoring neutrophil activation in juvenile rheumatoid arthritis by S100A12 serum concentrations. Arthritis Rheum 2004; 50(4): 1286-1295.

44. Freye R. Juvenile idiopathische Arthritis: Zulassungserweiterung für Adalimumab. Krankenhauspharmazie 2009; 30(10): 519-520.

45. Gartlehner G, Hansen RA, Jonas BL, Thieda P, Lohr KN. Biologics for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and critical analysis of the evidence. Clin Rheumatol 2008; 27(1): 67-76.

46. Gattorno M, Piccini A, Lasiglie D, Tassi S, Brisca G, Carta S et al. The pattern of response to anti-interleukin-1 treatment distinguishes two subsets of patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum 2008; 58(5): 1505-1515.

47. Gerloni V, Pontikaki I, Gattinara M, Desiati F, Lupi E, Lurati A et al. Efficacy of repeated intravenous infusions of an anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody, infliximab, in persistently active, refractory juvenile idiopathic arthritis: results of an open-label prospective study. Arthritis Rheum 2005; 52(2): 548-553.

48. Gerloni V, Pontikaki I, Gattinara M, Fantini F. Focus on adverse events of tumour necrosis factor α blockade in juvenile idiopathic arthritis in an open monocentric long-term prospective study of 163 patients. Ann Rheum Dis 2008; 67(8): 1145-1152.

49. Giannini EH, Ilowite NT, Lovell DJ, Wallace CA, Rabinovich CE, Reiff A et al. Long-term safety and effectiveness of etanercept in children with selected categories of juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum 2009; 60(9): 2794-2804.

50. Golmia A, Grinblat B, Finger E, Klieman C, Assir F, Scheinberg M. The development of erythema elevatum diutinum in a patient with juvenile idiopathic arthritis under treatment with abatacept. Clin Rheumatol 2008; 27(1): 105-106.

51. Gudbrandsdottir S, Larsen R, Sorensen LK, Nielsen S, Hansen MB, Svenson M et al. TNF and LT binding capacities in the plasma of arthritis patients: effect of etanercept treatment in juvenile idiopathic arthritis. Clin Exp Rheumatol 2004; 22(1): 118-124.

52. Haapasaari J, Kautiainen H, Hannula S, Pohjankoski H, Hakala M. Good results from combining etanercept to prevailing DMARD therapy in refractory juvenile idiopathic arthritis. Clin Exp Rheumatol 2002; 20(6): 867-870.

53. Haines KA. Juvenile idiopathic arthritis: therapies in the 21st century. Bull NYU Hosp Jt Dis 2007; 65(3): 205-211.

54. Heiligenhaus A, Horneff G, Greiner K, Mackensen F, Zierhut M, Foeldvari I et al. Die Inhibitoren von Tumor Nekrose Faktor α zur Behandlung von Arthritis und Uveitis im Kindesalter. Klin Monatsbl Augenheilkd 2007; 224(6): 526-531.

55. Hemmati I, Stephanie E, Shojania K. Coarctation of the aorta in an infant exposed to etanercept in utero. J Rheumatol 2009; 36(12): 2848.

56. Hirsch R. Is long-term etanercept therapy safe and effective in patients with juvenile RA? Nat Clin Pract Rheumatol 2008; 4(12): 628-629.

57. Holl-Wieden A, Beer M, Marx A, Bonfig R, Tappe D, Girschick HJ. Infection of an urachal cyst during etanercept therapy in juvenile idiopathic arthritis. Rheumatol Int 2008; 28(8): 819-822.

58. Holman AJ, Ng E. Heart rate variability predicts anti-tumor necrosis factor therapy response for inflammatory arthritis. Auton Neurosci 2008; 143(1-2): 58-67.

59. Horneff G. Stellenwert der neuen Biologicals und Zytokinantagonisten in der Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA). Z Rheumatol 2005; 64(5): 317-326.

60. Horneff G. Einsatz von Biologika bei der juvenilen idiopathischen Arthritis: Konsensus-Statement des 7. Wörlitzer Expertengespraches 2004 für die Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Jugendrheumatologie. Z Rheumatol 2006; 65(2): 152-156.

61. Horneff G, Augustin S. Evidenz-basierte Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis. Med Monatsschr Pharm 2008; 31(9): 326-336.

62. Horneff G, De Bock F, Foeldvari I, Girschick HJ, Michels H, Moebius D et al. Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA): preliminary data from the German JIA Registry. Ann Rheum Dis 2009; 68(4): 519-525.

63. Horneff G, Ebert A, Fitter S, Minden K, Foeldvari I, Kummerle-Deschner J et al. Safety and efficacy of once weekly etanercept 0.8 mg/kg in a multicentre 12 week trial in active polyarticular course juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology 2009; 48(8): 916-919.

64. Horneff G, Forster J, Seyberth HW, Michels H. Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Jugendrheumatologie zur Therapie mit Etanercept (P75 TNF-α-Rezeptor-Immunglobulinfusionsprotein). Z Rheumatol 2000; 59(6): 365-369.

65. Horneff G, Hospach T, Dannecker G, Foll D, Haas JP, Girschick HJ et al. Aktualisierte Stellungnahme der GKJR zur Meldung der FDA über Fälle von Malignomen bei anti-TNF-behandelten Patienten vom 04.08.2009. Z Rheumatol 2010; 69(6): 561-567.

66. Horneff G, Schmeling H, Biedermann T, Foeldvari I, Ganser G, Girschick HJ et al. The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis 2004; 63(12): 1638-1644.

67. Hung JJ, Huang JL. Etanercept therapy in children with juvenile rheumatoid arthritis. J Microbiol Immunol Infect 2005; 38(6): 444-446.

68. Ilowite N, Porras O, Reiff A, Rudge S, Punaro M, Martin A et al. Anakinra in the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: safety and preliminary efficacy results of a randomized multicenter study. Clin Rheumatol 2009; 28(2): 129-137.

69. Ilowite NT. Update on biologics in juvenile idiopathic arthritis. Curr Opin Rheumatol 2008; 20(5): 613-618.

70. Ilowitel N, Reiff A, Rudge S, Punaro M, Martin A, Allen R et al. A randomized, multi-center, blinded, placebo-controlled study with an open-label run-in period to evaluate anakinra in polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2006; 54(9 Suppl S): S327-S328.

71. Imundo L. Hodgkin's lymphoma associated with anti-TNF use in juvenile idiopathic arthritis: supplemental case report. J Rheumatol 2008; 35(8): 1681.

72. Johnson CJ, Reilly KM, Murray KM. Etanercept in juvenile rheumatoid arthritis. Ann Pharmacother 2001; 35(4): 464-471.

73. Kalliolias GD, Liossis SNC. The future of the IL-1 receptor antagonist anakinra: from rheumatoid arthritis to adult-onset Still's disease and systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. Expert Opin Investig Drugs 2008; 17(3): 349-359.

74. Kanakoudi-Tsakalidou F, Tzimouli V, Pratsidou-Gertsi P, Chronopoulou E, Trachana M. The significance of persistent newly developed autoantibodies in JIA patients under long-term anti-TNF treatment. Cytokine 2008; 42(3): 293-297.

75. Kasher-Meron M, Uziel Y, Amital H. Successful treatment with B-cell depleting therapy for refractory systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a case report. Rheumatology 2009; 48(4): 445-446.

76. Katsicas MM, Russo RAG. Use of infliximab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis refractory to etanercept. Clin Exp Rheumatol 2005; 23(4): 545-548.

77. Katsicas MM, Russo RAG. Use of adalimumab in patients with juvenile idiopathic arthritis refractory to etanercept and/or infliximab. Clin Rheumatol 2009; 28(8): 985-988.

78. Kietz DA, Pepmueller PH, Moore TL. Clinical response to etanercept in polyarticular course juvenile rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2001; 28(2): 360-362.

79. Kietz DA, Pepmueller PH, Moore TL. Therapeutic use of etanercept in polyarticular course juvenile idiopathic arthritis over a two year period. Ann Rheum Dis 2002; 61(2): 171-173.

80. Kilic SS. Anti-tumour necrosis factor-α treatment of juvenile idiopathic arthritis in a patient with common variable immunodeficiency. J Trop Pediatr 2005; 51(3): 194-195.

81. Kimura Y, Pinho P, Walco G, Higgins G, Hummell D, Szer I et al. Etanercept treatment in patients with refractory systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2005; 32(5): 935-942.

82. Kone-Paut I, Retornaz K, Garnier JM, Bader-Meunier B. Visceral leishmaniasis in a patient with systemic juvenile arthritis treated by IL-1RA agonist (Anakinra). Clin Exp Rheumatol 2007; 25(1): 119.

83. Koskova E, Schultz P, Sedlakova J, Mateicka F, Bosak V. Adalimumab in the therapy of uveitis recurrens in patient with juvenile idiopathic arthritis [Slowakisch]. Rheumatologia 2009; 23(3): 133-136.

84. Kreutzkamp B. Juvenile idiopathische Arthritis: lang anhaltende Besserung durch Adalimumab. Arzneimitteltherapie 2009; 27(7-8): 254-255.

85. Kuek A, Hazleman BL, Gaston JH, Ostor AJK. Successful treatment of refractory polyarticular juvenile idiopathic arthritis with rituximab. Rheumatology 2006; 45(11): 1448-1449.

86. Kuemmerle-Deschner JB, Horneff G. Safety and efficacy of once-weekly application of etanercept in children with juvenile idiopathic arthritis. Rheumatol Int 2007; 28(2): 153-156.

87. Kusnick C. Zulassungserweiterung: Adalimumab bei rheumatischen Erkrankungen von Jugendlichen. Dtsch Apoth Ztg 2008; 148(49): 47-48.

88. Lahdenne P, Vahasalo P, Honkanen V. Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: an open label study. Ann Rheum Dis 2003; 62(3): 245-247.

89. Lai JH. Taiwan experience with etanercept in juvenile rheumatoid arthritis. J Microbiol Immunol Infect 2005; 38(6): 451-454.

90. Lazzerini PE, Acampa M, Hammoud M, Maffei S, Capecchi PL, Selvi E et al. Arrhythmic risk during acute infusion of infliximab: a prospective, single-blind, placebo-controlled, crossover study in patients with chronic arthritis. J Rheumatol 2008; 35(10): 1958-1965.

91. Lehman TJ. Clinical trials for the treatment of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis-juvenile idiopathic arthritis. Curr Rheumatol Rep 2000; 2(4): 313-315.

92. Lehman TJA. Should the Food and Drug Administration warning of malignancy in children receiving tumor necrosis factor α blockers change the way we treat children with juvenile idiopathic arthritis? Arthritis Rheum 2010; 62(8): 2183-2184.

93. Lepore L, Marchetti F, Facchini S, Leone V, Ventura A. Drug-induced systemic lupus erythematosus associated with etanercept therapy in a child with juvenile idiopathic arthritis. Clin Exp Rheumatol 2003; 21(2): 276-277.

94. Lequerre T, Quartier P, Rosellini D, Alaoui F, De Bandt M, Mejjad O et al. Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France. Ann Rheum Dis 2008; 67(3): 302-308.

95. Levalampi T, Honkanen V, Lahdenne P, Nieminen R, Hakala M, Moilanen E. Effects of infliximab on cytokines, myeloperoxidase, and soluble adhesion molecules in patients with juvenile idiopathic arthritis. Scand J Rheumatol 2007; 36(3): 189-193.

96. Levy-Clarke G, Gangaputra S, Nussenblatt R. Treatment with TNF inhibitors for uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. Nat Clin Pract Rheumatol 2007; 3(11): 608-609.

97. Liang TC, Yang YH, Lin YT, Chiang BL. Treatment with etanercept for patients with juvenile rheumatoid arthritis in Taiwan: a preliminary report. J Microbiol Immunol Infect 2005; 38(6): 447-450.

98. Lichert F. Juvenile idiopathische Arthritis: Therapieerfolg durch Adalimumab. Aktuelle Rheumatologie 2008; 33(5): 242-244.

99. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2000; 342(11): 763-769.

100. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Jones OY, Schneider R, Olson JC et al. Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: interim results from an ongoing multicenter, open-label, extended-treatment trial. Arthritis Rheum 2003; 48(1): 218-226.

101. Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, Wallace CA, Chon Y, Lin SL et al. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2008; 58(5): 1496-1504.

102. Lovell DJ, Reiff A, Jones OY, Schneider R, Nocton J, Stein LD et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2006; 54(6): 1987-1994.

103. Lovell DJ, Ruperto N, Cuttica R, Wilkinson N, Espada G, Wouters C et al. Randomized trial of infliximab (IFX) plus methotrexate (MTX) for the treatment of polyarticular juvenile rheumatoid arthritis (JRA). Arthritis Rheum 2004; 50(12): 4097-4098.

104. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarosova K et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2008; 359(8): 810-820.

105. Lovell DL, Giannini EH, Wallace CA, Ilowite NT, Reiff AO, Chon Y et al. Safety of over 8 years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2007; 66(Suppl 2): 112.

106. Lurati A, Pontikaki I, Teruzzi B, Desiati F, Gerloni V, Gattinara M et al. A comparison of response criteria to evaluate therapeutic response in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate and/or anti-tumor necrosis factor α agents. Arthritis Rheum 2006; 54(5): 1602-1607.

107. Mangge H, Heinzl B, Grubbauer H-M, El-Shabrawi Y, Schauenstein K. Therapeutic experience with infliximab in a patient with polyarticular juvenile idiopathic arthritis and uveitis. Rheumatol Int 2003; 23(5): 258-261.

108. Martini A. Etanercept improves active polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2001; 19(2): 122-124.

109. Masi L, Ricci L, Zulian F, Del Monte F, Simonini G, Capannini S et al. Serum osteopontin as a predictive marker of responsiveness to methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol 2009; 36(10): 2308-2313.

110. McCann LJ, Woo P. Biologic therapies in juvenile idiopathic arthritis: why and for whom? Acta Reumatol Port 2007; 32(1): 15-26.

111. McErlane F, Kulkarni P, Nicholl K, Foster HE. Use of biologic agents in adults with juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology 2010; 49(Suppl 1): i88.

112. Mirkinson LJ, Nagle D, Jones OY, Kadom N. Anakinra therapy in a child with systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis after human herpesvirus 6 encephalitis. J Clin Rheumatol 2006; 12(2): 83-86.

113. Miyamae T, Malehorn DE, Lemster B, Mori M, Imagawa T, Yokota S et al. Serum protein profile in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis differentiates response versus nonresponse to therapy. Arthritis Res Ther 2005; 7(4): R746-R755.

114. Mori M, Takei S, Imagawa T, Imanaka H, Maeno N, Kurosawa R et al. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of short-term (12 weeks) etanercept for methotrexate-refractory polyarticular juvenile idiopathic arthritis in Japan. Mod Rheumatol 2005; 15(6): 397-404.

115. Nakajima S, Naruto T, Miyamae T, Imagawa T, Mori M, Nishimaki S et al. Improvement of reduced serum cartilage oligomeric matrix protein levels in systemic juvenile idiopathic arthritis patients treated with the anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody tocilizumab. Mod Rheumatol 2009; 19(1): 42-46.

116. Narvaez J, Diaz-Torne C, Juanola X, Geli C, Llobet JM, Nolla JM et al. Rituximab therapy for refractory systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis 2009; 68(4): 607-608.

117. National Horizon Scanning Centre. Abatacept (Orencia) for juvenile idiopathic arthritis [online]. 06.2007 [Zugriff: 28.06.2011]. URL: http://www.haps.bham.ac.uk/publichealth/horizon/outputs/documents/2007/june/Abatacept.pdf.

118. National Horizon Scanning Centre. Adalimumab (Humira) for juvenile idiopathic arthritis [online]. 06.2007 [Zugriff: 28.06.2011]. URL: http://www.haps.bham.ac.uk/publichealth/horizon/outputs/documents/2007/june/Adalimumab.pdf.

119. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. London: NICE; 2002. (NICE Technology Appraisal Guidances; Band 35). URL: http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11446/32321/32321.pdf.

120. Nerome Y, Imanaka H, Nonaka Y, Takei S. Switching the therapy from etanercept to infliximab in a child with rheumatoid factor positive polyarticular juvenile idiopathic arthritis. Mod Rheumatol 2007; 17(6): 526-528.

121. Nielsen S, Ruperto N, Gerloni V, Simonini G, Cortis E, Lepore L et al. Preliminary evidence that etanercept may reduce radiographic progression in juvenile idiopathic arthritis. Clin Exp Rheumatol 2008; 26(4): 688-692.

122. Norambuena RX, Mallol J, Rios M G, Quevedo R F, Quezada L A. Therapeutic effects of the anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody, infliximab, in four children with refractory juvenile idiopathic arthritis. Allergol Immunopathol (Madr) 2007; 35(2): 52-56.

123. Nowak B, Jeka S, Wiland P, Szechinski J. Rapid and complete resolution of ascites and hydrothorax due to nephrotic syndrome caused by renal amyloidosis in a patient with juvenile chronic arthritis treated with adalimumab. Joint Bone Spine 2009; 76(2): 217-219.

124. Ohlsson V, Baildam E, Foster H, Jandial S, Pain C, Strike H et al. Anakinra treatment for systemic onset juvenile idiopathic arthritis (SOJIA). Rheumatology 2008; 47(4): 555-556.

125. Otten MH, Prince FHM, Twilt M, Van Rossum MAJ, Armbrust W, Hoppenreijs EPAH et al. Delayed clinical response in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept. J Rheumatol 2010; 37(3): 665-667.

126. Peek R, Scott-Jupp R, Strike H, Clinch J, Ramanan AV. Psoriasis after treatment of juvenile idiopathic arthritis with etanercept. Ann Rheum Dis 2006; 65(9): 1259.

127. Pipitone MA, Adams B, Sheth A, Graham TB. Crusted scabies in a patient being treated with infliximab for juvenile rheumatoid arthritis. J Am Acad Dermatol 2005; 52(4): 719-720.

128. Prahalad S, Bove KE, Dickens D, Lovell DJ, Grom AA. Etanercept in the treatment of macrophage activation syndrome. J Rheumatol 2001; 28(9): 2120-2124.

129. Prince FHM, Geerdink LM, Borsboom GJJM, Twilt M, Van Rossum MAJ, Hoppenreijs EPAH et al. Major improvements in health-related quality of life during the use of etanercept in patients with previously refractory juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis 2010; 69(1): 138-142.

130. Prince FHM, Twilt M, Jansen-Wijngaarden NCJA, Van Suijlekom-Smit LWA. Effectiveness of a once weekly double dose of etanercept in patients with juvenile idiopathic arthritis: a clinical study. Ann Rheum Dis 2007; 66(5): 704-705.

131. Prince FHM, Twilt M, Simon SCM, Van Rossum MAJ, Armbrust W, Hoppenreijs EPAH et al. When and how to stop etanercept after successful treatment of patients with juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis 2009; 68(7): 1228-1229.

132. Prince FHM, Twilt M, Ten Cate R, Van Rossum MAJ, Armbrust W, Hoppenreijs EPAH et al. Long-term follow-up on effectiveness and safety of etanercept in juvenile idiopathic arthritis: the Dutch National Register. Ann Rheum Dis 2009; 68(5): 635-641.

133. Prince FHM, Van Suijlekom-Smit LWA. Initiating etanercept in a once weekly dose in children with juvenile idiopathic arthritis. Rheumatol Int 2008; 28(4): 397-398.

134. Quartier P. When should we use TNF antagonists in children with rheumatic disease? Joint Bone Spine 2007; 74(1): 1-3.

135. Quartier P, Taupin P, Bourdeaut F, Lemelle I, Pillet P, Bost M et al. Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. Arthritis Rheum 2003; 48(4): 1093-1101.

136. Ramanan AV, Schneider R. Macrophage activation syndrome following initiation of etanercept in a child with systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2003; 30(2): 401-403.

137. Reiff A. The use of anakinra in juvenile arthritis. Curr Rheumatol Rep 2005; 7(6): 434-440.

138. Ringold S, Bittner R, Neogi T, Wallace CA, Singer NG. Performance of rheumatoid arthritis disease activity measures and juvenile arthritis disease activity scores in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: analysis of their ability to classify the American College of Rheumatology pediatric measures of response and the preliminary criteria for flare and inactive disease. Arthritis Care Res 2010; 62(8): 1095-1102.

139. Ringold S, Chon Y, Singer NG. Associations between the American College of Rheumatology pediatric response measures and the continuous measures of disease activity used in adult rheumatoid arthritis: a secondary analysis of clinical trial data from children with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum 2009; 60(12): 3776-3783.

140. Ruemmele FM, Prieur AM, Talbotec C, Goulet O, Schmitz J. Development of Crohn disease during anti-TNF-α therapy in a child with juvenile idiopathic arthritis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004; 39(2): 203-206.

141. Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, Wilkinson N, Espada G, Wouters C et al. Randomized trial of infliximab (IFX) plus methotrexate (MTX) for the treatment of polyarticular juvenile rheumatoid arthritis (JRA). Ann Rheum Dis 2005; 64(Suppl 3): 511.

142. Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, Wilkinson N, Woo P, Espada G et al. A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2007; 56(9): 3096-3106.

143. Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, Woo P, Meiorin S, Wouters C et al. Long-term efficacy and safety of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: findings from an open-label treatment extension. Ann Rheum Dis 2010; 69(4): 718-722.

144. Ruperto N, Lovell DJ, Goodman S, Reiff A, Jung L, Nemcova D et al. 48-week data from the study of adalimumab in children with juvenile rheumatoid arthritis (JRA). Ann Rheum Dis 2006; 65(Suppl 2): 56.

145. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, Paz E, Rubio-Perez N, Silva CA et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. Lancet 2008; 372(9636): 383-391.

146. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, Paz E, Rubio-Perez N, Silva CA et al. Long-term safety and efficacy of abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum 2010; 62(6): 1792-1802.

147. Russo RAG, Katsicas MM. Clinical remission in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor agents. J Rheumatol 2009; 36(5): 1078-1082.

148. Russo RAG, Katsicas MM, Zelazko M. Etanercept in systemic juvenile idiopathic arthritis. Clin Exp Rheumatol 2002; 20(5): 723-726.

149. Sari I, Binicier O, Birlik M, Akar S, Yilmaz E, Kargi A et al. Thymic enlargement in a patient with juvenile idiopathic arthritis during etanercept therapy. Rheumatol Int 2009; 29(5): 591-593.

150. Saurenmann RK, Levin AV, Feldman BM, Laxer RM, Schneider R, Silverman ED. Risk of new-onset uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with anti-TNFα agents. J Pediatr 2006; 149(6): 833-836.

151. Schlegel A. Anti-interleukin-6-Antikörper: Tocilizumab bei rheumatoider Arthritis und bei juveniler idiopathischer Arthritis. Med Monatsschr Pharm 2008; 31(9): 360-361.

152. Schmeling H, Horneff G. Etanercept and uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology 2005; 44(8): 1008-1011.

153. Schmeling H, Horneff G. Tumour necrosis factor α promoter polymorphisms and etanercept therapy in juvenile idiopathic arthritis. Rheumatol Int 2007; 27(4): 383-386.

154. Schmeling H, Mathony K, John V, Keysser G, Burdach S, Horneff G. A combination of etanercept and methotrexate for the treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis: a pilot study. Ann Rheum Dis 2001; 60(4): 410-412.

155. Schmeling H, Seliger E, Horneff G. Growth reconstitution in juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept. Clin Exp Rheumatol 2003; 21(6): 779-784.

156. Schultz R, Mattila J, Gappa M, Verronen P. Development of progressive pulmonary interstitial and intra-alveolar cholesterol granulomas (PICG) associated with therapy-resistant chronic systemic juvenile arthritis (CJA). Pediatr Pulmonol 2001; 32(5): 397-402.

157. Sfriso P, Ravaioli F. Adalimumab in juvenile rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2008; 359(23): 2495.

158. Shandwick W, Bude S. Abbott beantragt in Europa und den U.S.A. die Zulassung von Humira (Adalimumab) zur Therapie der juvenilen idiopathischen Arthritis. Kinderkrankenschwester 2007; 26(8): 335-336.

159. Sicotte NL, Voskuhl RR. Onset of multiple sclerosis associated with anti-TNF therapy. Neurology 2001; 57(10): 1885-1888.

160. Simonini G, Giani T, Stagi S, De Martino M, Falcini F. Bone status over 1 yr of etanercept treatment in juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology 2005; 44(6): 777-780.

161. Skrabl-Baumgartner A, Hauer AC. Biologika in der pädiatrischen Rheumatologie und Gastroenterologie. Pädiatrische Praxis 2008; 72(2): 171-186.

162. Skytta E, Pohjankoski H, Savolainen A. Etanercept and urticaria in patients with juvenile idiopathic arthritis. Clin Exp Rheumatol 2000; 18(4): 533-534.

163. Taddio A, Marchetti F. Adalimumab in juvenile rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2008; 359(23): 2495-2496.

164. Takei S, Groh D, Bernstein B, Shaham B, Gallagher K, Reiff A. Safety and efficacy of high dose etanercept in treatment of juvenile rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2001; 28(7): 1677-1680.

165. Tauber T, Daniel D, Barash J, Turetz J, Morad Y. Optic neuritis associated with etanercept therapy in two patients with extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology 2005; 44(3): 405.

166. Tauber T, Turetz J, Barash J, Avni I, Morad Y. Optic neuritis associated with etanercept therapy for juvenile arthritis. J AAPOS 2006; 10(1): 26-29.

167. Ten Cate R, Van Suijlekom-Smit LWA, Brinkman DMC, Bekkering WP, Jansen-van Wijngaarden CJA, Vossen JM. Etanercept in four children with therapy-resistant systemic juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology 2002; 41(2): 228-229.

168. Tse SML, Laxer RM, Babyn PS, Doria AS. Radiologic Improvement of juvenile idiopathic arthritis-enthesitis-related arthritis following anti-tumor necrosis factor-α blockade with etanercept. J Rheumatol 2006; 33(6): 1186-1188.

169. Tutar E, Ekici F, Nacar N, Arici S, Atalay S. Delayed maculopapular, urticarial rash due to infliximab in two children with systemic onset juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology 2004; 43(5): 674-675.

170. Tynjala P, Lahdenne P, Vahasalo P, Kautiainen H, Honkanen V. Impact of anti-TNF treatment on growth in severe juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis 2006; 65(8): 1044-1049.

171. Tynjala P, Vahasalo P, Honkanen V, Lahdenne P. Drug survival of the first and second course of anti-tumour necrosis factor agents in juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis 2009; 68(4): 552-557.

172. Tzaribachev N, Kuemmerle-Deschner J, Eichner M, Horneff G. Safety and efficacy of etanercept in children with juvenile idiopathic arthritis below the age of 4 years. Rheumatol Int 2008; 28(10): 1031-1034.

173. Verbsky JW, White AJ. Effective use of the recombinant interleukin 1 receptor antagonist anakinra in therapy resistant systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2004; 31(10): 2071-2075.

174. Visvanathan S, Wagner C, Marini JC, Lovell DJ, Martini A, Petty R et al. The effect of infliximab plus methotrexate on the modulation of inflammatory disease markers in juvenile idiopathic arthritis: analyses from a randomized, placebo-controlled trial. Pediatr Rheumatol Online J 2010; 8(1): 24.

175. Vojvodich PF, Hansen JB, Andersson U, Savendahl L, Hagelberg S. Etanercept treatment improves longitudinal growth in prepubertal children with juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol 2007; 34(12): 2481-2485.

176. Wallace CA. On beyond methotrexate treatment of severe juvenile rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 1999; 17(4): 499-504.

177. Walter M. Juvenile idiopathische Arthritis: Etanercept in der Kinderrheumatologie. Med Monatsschr Pharm 2008; 31(3): 110.

178. Wargula JC, Lovell DJ. Use of etanercept in children. Bull Rheum Dis 2000; 49(12): 1-4.

179. Wiegering V, Morbach H, Dick A, Girschick HJ. Crohn's disease during etanercept therapy in juvenile idiopathic arthritis: a case report and review of the literature. Rheumatol Int 2010; 30(6): 801-804.

180. Woo P. Anakinra treatment for systemic juvenile idiopathic arthritis and adult onset Still disease. Ann Rheum Dis 2008; 67(3): 281-282.

181. Woo P, Wilkinson N, Prieur AM, Southwood T, Leone V, Livermore P et al. Open label phase II trial of single, ascending doses of MRA in Caucasian children with severe systemic juvenile idiopathic arthritis: proof of principle of the efficacy of IL-6 receptor blockade in this type of arthritis and demonstration of prolonged clinical improvement. Arthritis Res Ther 2005; 7(6): R1281-R1288.

182. Yildirim-Toruner C, Kimura Y, Rabinovich E. Hodgkin's lymphoma and tumor necrosis factor inhibitors in juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol 2008; 35(8): 1680-1681.

183. Yim DS, Zhou H, Buckwalter M, Nestorov I, Peck CC, Lee H. Population pharmacokinetic analysis and simulation of the time-concentration profile of etanercept in pediatric patients with juvenile rheumatoid arthritis. J Clin Pharmacol 2005; 45(3): 246-256.

184. Yokota S. Interleukin 6 as a therapeutic target in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. Curr Opin Rheumatol 2003; 15(5): 581-586.

185. Yokota S. Use of biopharmaceuticals in pediatric field: tocilizumab, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, for children with systemic juvenile idiopathic arthritis. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2010; 107(Suppl 1): 40.

186. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Aihara Y, Takei S et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. Lancet 2008; 371(9617): 998-1006.

187. Yokota S, Miyamae T, Imagawa T, Iwata N, Katakura S, Mori M et al. Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum 2005; 52(3): 818-825.

188. Yokota S, Miyamae T, Imagawa T, Katakura S, Kurosawa R, Mori M. Clinical study of tocilizumab in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. Clin Rev Allergy Immunol 2005; 28(3): 231-238.

189. Yokota S, Mori M, Imagawa T, Murata T, Tomiita M, Itoh Y et al. Guidelines on the use of etanercept for juvenile idiopathic arthritis in Japan. Mod Rheumatol 2010; 20(2): 107-113.

190. Zeft A, Hollister R, LaFleur B, Sampath P, Soep J, McNally B et al. Anakinra for systemic juvenile arthritis: the Rocky Mountain experience. J Clin Rheumatol 2009; 15(4): 161-164.

Nicht E2 (Prüfintervention)

1. Aletaha D, Funovits J, Breedveld FC, Sharp J, Segurado O, Smolen JS. Rheumatoid arthritis joint progression in sustained remission is determined by disease activity levels preceding the period of radiographic assessment. Arthritis Rheum 2009; 60(5): 1242-1249.

2. Allaart CF, Breedveld FC, Dijkmans BAC. Treatment of recent-onset rheumatoid arthritis: lessons from the BeSt study. J Rheumatol Suppl 2007; 80: 25-33.

3. Allaart CF, Goekoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, Breedveld FC, Dijkmans BAC. Aiming at low disease activity in rheumatoid arthritis with initial combination therapy or initial monotherapy strategies: the BeSt study. Clin Exp Rheumatol 2006; 24(6 Suppl 43): S77-S82.

4. Anis A, Zhang W, Emery P, Sun H, Singh A, Freundlich B et al. The effect of etanercept on work productivity in patients with early active rheumatoid arthritis: results from the COMET study. Rheumatology 2009; 48(10): 1283-1289.

5. Antoni C, Kalden JR. Combination therapy of the chimeric monoclonal anti-tumor necrosis factor α antibody (infliximab) with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 1999; 17(6 Suppl 18): S73-S77.

6. Bathon JM, Genovese MC. The Early Rheumatoid Arthritis (ERA) trial comparing the efficacy and safety of etanercept and methotrexate. Clin Exp Rheumatol 2003; 21(5 Suppl 31): S195-S197.

7. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2000; 343(22): 1586-1593.

8. Bejarano V, Quinn M, Conaghan PG, Reece R, Keenan AM, Walker D et al. Effect of the early use of the anti-tumor necrosis factor adalimumab on the prevention of job loss in patients with early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2008; 59(10): 1467-1474.

9. Bliddal H, Terslev L, Qvistgaard E, Torp-Pedersen S, Koenig M, Roegind H et al. Randomized, controlled, double-blind study of intra-articular injections of etanercept vs. glucocorticosteroid. Ann Rheum Dis 2005; 64(Suppl 3): 471.

10. Boers M. Why publish a secondary analysis of only one treatment group in the Behandelstrategieen voor Reumatoide Artritis trial? Comment on the article by Van der Bijl et al. Arthritis Rheum 2007; 56(11): 3876.

11. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, Van Vollenhoven R et al. The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. Arthritis Rheum 2006; 54(1): 26-37.

12. Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, Cobby M, Doherty M, Domljan Z, Emery P et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. Arthritis Rheum 1998; 41(12): 2196-2204.

13. Bresnihan B, Lookabaugh J, Witt K, Musikic P. Treatment with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist (rhIL-1ra) in rheumatoid arthritis (RA): results of a randomized double-blind, placebo-controlled multicenter trial. Arthritis Rheum 1996; 39(9 Suppl): S73.

14. Bresnihan B, Newmark R, Robbins S, Genant HK. Effects of anakinra monotherapy on joint damage in patients with rheumatoid arthritis: extension of a 24-week randomized, placebo-controlled trial. J Rheumatol 2004; 31(6): 1103-1111.

15. Cohen S, Hurd E, Cush J, Schiff M, Weinblatt ME, Moreland LW et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2002; 46(3): 614-624.

16. Cohen SB, Woolley JM, Chan W. Interleukin 1 receptor antagonist anakinra improves functional status in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2003; 30(2): 225-231.

17. Combe B, Codreanu C, Fiocco U, Gaubitz M, Geusens PP, Kvien TK et al. Etanercept and sulfasalazine, alone and combined, in patients with active rheumatoid arthritis despite receiving sulfasalazine: a double-blind comparison. Ann Rheum Dis 2006; 65(10): 1357-1362.

18. Combe B, Codreanu C, Fiocco U, Gaubitz M, Geusens PP, Kvien TK et al. Efficacy, safety and patient-reported outcomes of combination etanercept and sulfasalazine versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis: a double-blind randomised 2-year study. Ann Rheum Dis 2009; 68(7): 1146-1152.

19. Criswell LA, Lum RF, Turner KN, Woehl B, Zhu Y, Wang J et al. The influence of genetic variation in the HLA-DRB1 and LTA-TNF regions on the response to treatment of early rheumatoid arthritis with methotrexate or etanercept. Arthritis Rheum 2004; 50(9): 2750-2756.

20. Cunnane G, Madigan A, Murphy E, FitzGerald O, Bresnihan B. The effects of treatment with interleukin-1 receptor antagonist on the inflamed synovial membrane in rheumatoid arthritis. Rheumatology 2001; 40(1): 62-69.

21. De Stefano R, Frati E, Nargi F, Baldi C, Menza L, Hammoud M et al. Comparison of combination therapies in the treatment of rheumatoid arthritis: leflunomide-anti-TNF-alpha versus methotrexate-anti-TNF-alpha. Clin Rheumatol 2010; 29(5): 517-524.

22. De Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YPM, Verpoort KN, Schreuder GMT, Ewals JAPM, Terwiel JP et al. Progression of joint damage in early rheumatoid arthritis: association with HLA-DRB1, rheumatoid factor, and anti-citrullinated protein antibodies in relation to different treatment strategies. Arthritis Rheum 2008; 58(5): 1293-1298.

23. Dhimolea E. Canakinumab. MAbs 2010; 2(1): 3-13.

24. Durez P, Malghem J, Nzeusseu Toukap A, Depresseux G, Lauwerys BR, Westhovens R et al. Treatment of early rheumatoid arthritis: a randomized magnetic resonance imaging study comparing the effects of methotrexate alone, methotrexate in combination with infliximab, and methotrexate in combination with intravenous pulse methylprednisolone. Arthritis Rheum 2007; 56(12): 3919-3927.

25. Edwards JCW, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2004; 350(25): 2572-2581.

26. Emery P, Breedveld F, Van der Heijde D, Ferraccioli G, Dougados M, Robertson D et al. Two-year clinical and radiographic results with combination etanercept-methotrexate therapy versus monotherapy in early rheumatoid arthritis: a two-year, double-blind, randomized study. Arthritis Rheum 2010; 62(3): 674-682.

27. Emery P, Breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. Lancet 2008; 372(9636): 375-382.

28. Emery P, Deodhar A, Rigby WF, Isaacs JD, Combe B, Racewicz AJ et al. Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naive with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX iNadequate rEsponders (SERENE)). Ann Rheum Dis 2010; 69(9): 1629-1635.

29. Emery P, Durez P, Dougados M, Legerton CW, Becker JC, Vratsanos G et al. Impact of T-cell costimulation modulation in patients with undifferentiated inflammatory arthritis or very early rheumatoid arthritis: a clinical and imaging study of abatacept (the ADJUST trial). Ann Rheum Dis 2010; 69(3): 510-516.

30. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. Arthritis Rheum 2006; 54(5): 1390-1400.

31. Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW, Hsia EC, Strusberg I, Durez P et al. Golimumab, a human anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody, injected subcutaneously every four weeks in methotrexate-naive patients with active rheumatoid arthritis: twenty-four-week results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of golimumab before methotrexate as first-line therapy for early-onset rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2009; 60(8): 2272-2283.

32. Emery P, Genovese MC, Van Vollenhoven R, Sharp JT, Patra K, Sasso EH. Less radiographic progression with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate monotherapy across the spectrum of clinical response in early rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2009; 36(7): 1429-1441.

33. Fernandez-Lopez C, Blanco FJ. ATTAIN study: efficacy of abatacept in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to anti-TNF-α [Spanisch]. Reumatologia Clinica Suplementos 2006; 1(2): 34-43.

34. Fleischmann R, Vencovsky J, Van Vollenhoven RF, Borenstein D, Box J, Coteur G et al. Efficacy and safety of Certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. Ann Rheum Dis 2009; 68(6): 805-811.

35. Genant HK. Interleukin-1 receptor antagonist treatment of rheumatoid arthritis patients: radiologic progression and correlation of Genant/Sharp and Larsen scoring methods. Semin Arthritis Rheum 2001; 30(5 Suppl 2): 26-32.

36. Genovese M, Kaine J, Lowenstein M, Del Giudice J, Baldassare A, Schechtman J et al. Safety, pharmacodynamics, and clinical activity of ocrelizumab, a humanized anti-cd20 antibody in patients with moderate-severe rheumatoid arthritis receiving methotrexate: a phase I/II dose-ranging controlled trial. Ann Rheum Dis 2007; 66(Suppl 2): 430.

37. Genovese MC, Bathon JM, Fleischmann RM, Moreland LW, Martin RW, Whitmore JB et al. Longterm safety, efficacy, and radiographic outcome with etanercept treatment in patients with early rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2005; 32(7): 1232-1242.

38. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. Arthritis Rheum 2002; 46(6): 1443-1450.

39. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J et al. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. N Engl J Med 2005; 353(11): 1114-1123.

40. Genovese MC, Cohen S, Moreland L, Lium D, Robbins S, Newmark R et al. Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. Arthritis Rheum 2004; 50(5): 1412-1419.

41. Genovese MC, Kaine JL, Lowenstein MB, Del Giudice J, Baldassare A, Schechtman J et al. Ocrelizumab, a humanized anti-CD20 monoclonal antibody, in the treatment of patients with rheumatoid arthritis: a phase I/II randomized, blinded, placebo-controlled, dose-ranging study. Arthritis Rheum 2008; 58(9): 2652-2661.

42. Genovese MC, Schiff M, Luggen M, Becker JC, Aranda R, Teng J et al. Efficacy and safety of the selective co-stimulation modulator abatacept following 2 years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-tumour necrosis factor therapy. Ann Rheum Dis 2008; 67(4): 547-554.

43. Goekoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, Kerstens PJSM, Grillet BAM, De Jager MH et al. Patient preferences for treatment: report from a randomised comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis (BeSt trial). Ann Rheum Dis 2007; 66(9): 1227-1232.

44. Goekoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, Van Zeben D, Kerstens PJSM, Hazes JMW et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. Ann Intern Med 2007; 146(6): 406-415.

45. Goekoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, Van Zeben D, Kerstens PJSM, Hazes JMW et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. Arthritis Rheum 2005; 52(11): 3381-3390.

46. Goekoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, Van Zeben D, Kerstens PJSM, Hazes JMW et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. Arthritis Rheum 2008; 58(2 Suppl): S126-S135.

47. Guler-Yuksel M, Allaart CF, Goekoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, Van Groenendael JHLM, Mallee C et al. Changes in hand and generalised bone mineral density in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2009; 68(3): 330-336.

48. Guler-Yuksel M, Bijsterbosch J, Goekoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, Hulsmans HMJ, De Beus WM et al. Changes in bone mineral density in patients with recent onset, active rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2008; 67(6): 823-828.

49. Hashimoto J, Garnero P, Van der Heijde D, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S et al. A combination of biochemical markers of cartilage and bone turnover, radiographic damage and body mass index to predict the progression of joint destruction in patients with rheumatoid arthritis treated with disease-modifying anti-rheumatic drugs. Mod Rheumatol 2009; 19(3): 273-282.

50. Hashimoto J, Garnero P, Van der Heijde D, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S et al. Humanized anti-interleukin-6-receptor antibody (tocilizumab) monotherapy is more effective in slowing radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis at high baseline risk for structural damage evaluated with levels of biomarkers, radiography, and BMI: data from the SAMURAI study. Mod Rheumatol 2010; 21(1): 10-15.

51. Hassett AL, Li T, Buyske S, Savage SV, Gignac MAM. The multi-faceted assessment of independence in patients with rheumatoid arthritis: preliminary validation from the ATTAIN study. Curr Med Res Opin 2008; 24(5): 1443-1453.

52. Haugeberg G, Conaghan PG, Quinn M, Emery P. Bone loss in patients with active early rheumatoid arthritis: infliximab and methotrexate compared with methotrexate treatment alone: explorative analysis from a 12-month randomised, double-blind, placebo-controlled study. Ann Rheum Dis 2009; 68(12): 1898-1901.

53. Hoff M, Kvien TK, Kalvesten J, Elden A, Haugeberg G. Adalimumab therapy reduces hand bone loss in early rheumatoid arthritis: explorative analyses from the PREMIER study. Ann Rheum Dis 2009; 68(7): 1171-1176.

54. Hu D, Bao C, Chen S, Gu J, Li Z, Sun L et al. A comparison study of a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein (rhTNFR:Fc) and methotrexate in treatment of patients with active rheumatoid arthritis in China. Rheumatol Int 2009; 29(3): 297-303.

55. Jiang Y, Genant HK, Watt I, Cobby M, Bresnihan B, Aitchison R et al. A multicenter, double-blind, dose-ranging, randomized, placebo-controlled study of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis: radiologic progression and correlation of Genant and Larsen scores. Arthritis Rheum 2000; 43(5): 1001-1009.

56. Jiang Y, McCabe D, Aitchison R, Watt I, Genant HK. Relationship of Genant scoring method with Larsen scoring method in randomized, double-blind, placebo controlled trial of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1998; 41(9 Suppl): S50.

57. Jones G. The AMBITION trial: tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis. Expert Rev Clin Immunol 2010; 6(2): 189-195.

58. Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reino JJ et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. Ann Rheum Dis 2010; 69(1): 88-96.

59. Kavanaugh A, Lee SJ, Weng HH, Chon Y, Huang XY, Lin SL. Patient-derived joint counts are a potential alternative for determining Disease Activity Score. J Rheumatol 2010; 37(5): 1035-1041.

60. Kavanaugh A, St Clair EW, McCune WJ, Braakman T, Lipsky P. Chimeric anti-tumor necrosis factor-α monoclonal antibody treatment of patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate therapy. J Rheumatol 2000; 27(4): 841-850.

61. Kekow J, Moots RJ, Emery P, Durez P, Koenig A, Singh A et al. Patient-reported outcomes improve with etanercept plus methotrexate in active early rheumatoid arthritis and the improvement is strongly associated with remission: the COMET trial. Ann Rheum Dis 2010; 69(1): 222-225.

62. Keystone E, Fleischmann R, Emery P, Furst DE, Van Vollenhoven R, Bathon J et al. Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: an open-label extension analysis. Arthritis Rheum 2007; 56(12): 3896-3908.

63. Keystone EC. B cells in rheumatoid arthritis: from hypothesis to the clinic. Rheumatology 2005; 44(Suppl 2): ii8-ii12.

64. Kimel M, Cifaldi M, Chen N, Revicki D. Adalimumab plus methotrexate improved SF-36 scores and reduced the effect of rheumatoid arthritis (RA) on work activity for patients with early RA. J Rheumatol 2008; 35(2): 206-215.

65. Klarenbeek NB, Guler-Yuksel M, Van der Heijde DM, Hulsmans HM, Kerstens PJ, Molenaar TH et al. Clinical synovitis in a particular joint is associated with progression of erosions and joint space narrowing in that same joint, but not in patients initially treated with infliximab. Ann Rheum Dis 2010; 69(12): 2107-2113.

66. Klarenbeek NB, Van der Kooij SM, Huizinga TJW, Goekoop-Ruiterman YPM, Hulsmans HMJ, Van Krugten MV et al. Blood pressure changes in patients with recent-onset rheumatoid arthritis treated with four different treatment strategies: a post hoc analysis from the BeSt trial. Ann Rheum Dis 2010; 69(7): 1342-1345.

67. Koller MD, Aletaha D, Funovits J, Pangan A, Baker D, Smolen JS. Response of elderly patients with rheumatoid arthritis to methotrexate or TNF inhibitors compared with younger patients. Rheumatology 2009; 48(12): 1575-1580.

68. Kosinski M, Kujawski SC, Martin R, Wanke LA, Buatti MC, Ware JE Jr et al. Health-related quality of life in early rheumatoid arthritis: impact of disease and treatment response. Am J Manag Care 2002; 8(3): 231-240.

69. Kremer J, Ritchlin C, Mendelsohn A, Baker D, Kim L, Xu Z et al. Golimumab, a new human anti-tumor necrosis factor alpha antibody, administered intravenously in patients with active rheumatoid arthritis: forty-eight-week efficacy and safety results of a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled study. Arthritis Rheum 2010; 62(4): 917-928.

70. Leirisalo-Repo M, Kautiainen H, Mottonen T, Hannonen P, Korpela M, Kauppi M et al. Adding infliximab to triple DMARD plus predmisolone therapy reduces absence from work in patients with early active rheumatoid arthritis: results from a double-blind placebo-controlled study (NEORACo). Arthritis Rheum 2008; 58(9 Suppl S): S537-S538.

71. Leirisalo-Repo M, Mottonen T, Hannonen P, Korpela M, Kauppi M, Kaipiainen-Seppanen O et al. Does addition of infliximab to triple DMARD plus prednisolone therapy increase rate of remissions in patients with early active rheumatoid arthritis? A randomized double-blind placebo-controlled study. Arthritis Rheum 2006; 54(9 Suppl S): S543-S544.

72. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1998; 41(9): 1552-1563.

73. Marcora SM, Chester KR, Mittal G, Lemmey AB, Maddison PJ. Randomized phase 2 trial of anti-tumor necrosis factor therapy for cachexia in patients with early rheumatoid arthritis. Am J Clin Nutr 2006; 84(6): 1463-1472.

74. Mathias SD, Colwell HH, Miller DP, Moreland LW, Buatti M, Wanke L. Health-related quality of life and functional status of patients with rheumatoid arthritis randomly assigned to receive etanercept or placebo. Clin Ther 2000; 22(1): 128-139.

75. Mease PJ, Revicki DA, Szechinski J, Greenwald M, Kivitz A, Barile-Fabris L et al. Improved health-related quality of life for patients with active rheumatoid arthritis receiving rituximab: results of the Dose-Ranging Assessment International Clinical Evaluation of Rituximab in Rheumatoid Arthritis (DANCER) Trial. J Rheumatol 2008; 35(1): 20-30.

76. Miyasaka N. Clinical investigation in highly disease-affected rheumatoid arthritis patients in Japan with adalimumab applying standard and general evaluation: the CHANGE study. Mod Rheumatol 2008; 18(3): 252-262.

77. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1999; 130(6): 478-486.

78. Nash P, Emery P, Fleischmann RM, Moreland LW, Hsia EC, Xu W. Golumumab, a new human anti-TNF-α monoclonal antibody, in methotrexate-nave active rheumatoid arthritis (GO-BEFORE study). Intern Med J 2009; 39(Suppl 2): A71.

79. Nikas SN, Temekonidis TI, Zikou AK, Argyropoulou MI, Efremidis S, Drosos AA. Treatment of resistant rheumatoid arthritis by intra-articular infliximab injections: a pilot study. Ann Rheum Dis 2004; 63(1): 102-103.

80. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. Ann Rheum Dis 2007; 66(9): 1162-1167.

81. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J et al. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. Mod Rheumatol 2009; 19(1): 12-19.

82. Peters MJL, Watt P, Cherry L, Welsh P, Henninger E, Dijkmans BAC et al. Lack of effect of TNFα blockade therapy on circulating adiponectin levels in patients with autoimmune disease: results from two independent prospective studies. Ann Rheum Dis 2010; 69(9): 1687-1690.

83. Quinn MA, Conaghan PG, O'Connor PJ, Karim Z, Greenstein A, Brown A et al. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2005; 52(1): 27-35.

84. Rau R, Sander O, Musikic P. Behandlung der chronischen Polyarthritis mit einem humanen rekombinanten Interleukin-1-Rezeptor-Antagonisten. Z Rheumatol 1998; 57(5): 312-319.

85. Roux CH, Brocq O, Valerie L, Amoretti N, Breuil V, Albert-Sabonnadiere C et al. Etanercept versus glucocorticosteroids intra-articular (ia) injections in rheumatoid arthritis (ra): a randomized double blind study with results at weeks 4 and 24. Arthritis Rheum 2008; 58(9 Suppl S): S530-S531.

86. Saleem B, Mackie S, Quinn M, Nizam S, Hensor E, Jarrett S et al. Does the use of tumour necrosis factor antagonist therapy in poor prognosis, undifferentiated arthritis prevent progression to rheumatoid arthritis? Ann Rheum Dis 2008; 67(8): 1178-1180.

87. Schiff M, Genovese M, Nuamah I, Becker J, Weinblatt M. CTLA4IG (BMS-188667) in a phase IIB, multi-center, randomized, double-blind, placebo controlled study in rheumatoid arthritis patients receiving etanercept: association between clinical response and key biomarkers. Ann Rheum Dis 2003; 62(Suppl 1): 178.

88. Smolen JS, Han C, Van der Heijde D, Emery P, Bathon JM, Keystone E et al. Infliximab treatment maintains employability in patients with early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2006; 54(3): 716-722.

89. Smolen JS, Han C, Van der Heijde DMFM, Emery P, Bathon JM, Keystone E et al. Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and tumour necrosis factor blockade. Ann Rheum Dis 2009; 68(6): 823-827.

90. Smolen JS, Van der Heijde DM, Aletaha D, Xu S, Han J, Baker D et al. Progression of radiographic joint damage in rheumatoid arthritis: independence of erosions and joint space narrowing. Ann Rheum Dis 2009; 68(10): 1535-1540.

91. Smolen JS, Van der Heijde DMFM, St Clair EW, Emery P, Bathon JM, Keystone E et al. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. Arthritis Rheum 2006; 54(3): 702-710.

92. St Clair EW, Van der Heijde DMFM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. Arthritis Rheum 2004; 50(11): 3432-3443.

93. Strand V, Balbir-Gurman A, Pavelka K, Emery P, Li N, Yin M et al. Sustained benefit in rheumatoid arthritis following one course of rituximab: improvements in physical function over 2 years. Rheumatology 2006; 45(12): 1505-1513.

94. Taylor PC, Steuer A, Gruber J, Cosgrove DO, Blomley MJK, Marsters PA et al. Comparison of ultrasonographic assessment of synovitis and joint vascularity with radiographic evaluation in a randomized, placebo-controlled study of infliximab therapy in early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2004; 50(4): 1107-1116.

95. Taylor PC, Steuer A, Gruber J, McClinton C, Blomley M, Wagner C et al. Kinetics of change in erosion scores as assessed by plain radiography and high frequency ultrasound in a randomised, controlled trial of infliximab plus MTX versus MTX only therapy in erosive early rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2005; 64(Suppl 3): 89.

96. Taylor PC, Steuer A, Gruber J, McClinton C, Cosgrove D, Blomley M et al. Ultrasonographic and radiographic evidence of attenuated joint destruction in early RA patients treated with infliximab. Ann Rheum Dis 2003; 62(Suppl 1): 160.

97. Taylor PC, Steuer A, Gruber J, McClinton C, Cosgrove DO, Blomley MJK et al. Ultrasonographic and radiographic results from a two-year controlled trial of immediate or one-year-delayed addition of infliximab to ongoing methotrexate therapy in patients with erosive early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2006; 54(1): 47-53.

98. Taylor PC, Steuer A, McClinton C, Blomley M, Wagner C, Marsters P et al. Discordance between power Doppler and DAS 28 assessment of remission induction in a randomised, placebo-controlled stud of infliximab therapy in early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2005; 52(9 Suppl S): S347-S348.

99. Van de Putte LBA, Atkins C, Malaise M, Sany J, Russell AS, Van Riel PLCM et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. Ann Rheum Dis 2004; 63(5): 508-516.

100. Van den Hout WB, Goekoop-Ruiterman YPM, Allaart CF, De Vries-Bouwstra JK, Hazes JMM, Kerstens PJSM et al. Cost-utility analysis of treatment strategies in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2009; 61(3): 291-299.

101. Van der Bijl AE, Goekoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, Ten Wolde S, Han KH, Van Krugten MV et al. Infliximab and methotrexate as induction therapy in patients with early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2007; 56(7): 2129-2134.

102. Van der Kooij SM, De Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YPM, Ewals JAPM, Han KH, Hazes JMW et al. Patient-reported outcomes in a randomized trial comparing four different treatment strategies in recent-onset rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2009; 61(1): 4-12.

103. Van der Kooij SM, De Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YPM, Van Zeben D, Kerstens PJSM, Gerards AH et al. Limited efficacy of conventional DMARDs after initial methotrexate failure in patients with recent onset rheumatoid arthritis treated according to the disease activity score. Ann Rheum Dis 2007; 66(10): 1356-1362.

104. Van der Kooij SM, Goekoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, Guler-Yuksel M, Zwinderman AH, Kerstens PJSM et al. Drug-free remission, functioning and radiographic damage after 4 years of response-driven treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2009; 68(6): 914-921.

105. Van der Kooij SM, Goekoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, Peeters AJ, Van Krugten MV, Breedveld FC et al. Probability of continued low disease activity in patients with recent onset rheumatoid arthritis treated according to the disease activity score. Ann Rheum Dis 2008; 67(2): 266-269.

106. Van der Kooij SM, Le Cessie S, Goekoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, Van Zeben D, Kerstens PJSM et al. Clinical and radiological efficacy of initial vs delayed treatment with infliximab plus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2009; 68(7): 1153-1158.

107. Van der Kooij SM, Van der Bijl AE, Allaart CF, Goekoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, Gerards AH et al. Remission induction in early rheumatoid arthritis (RA) with initial infliximab (IFX) and methotrexate (MTX) therapy: the disease course after IFX discontinuation in the best trial. Arthritis Rheum 2006; 54(9 Suppl S): S302-S303.

108. Van Vollenhoven RF, Cifaldi MA, Ray S, Chen N, Weisman MH. Improvement in work place and household productivity for patients with early rheumatoid arthritis treated with adalimumab plus methotrexate: work outcomes and their correlations with clinical and radiographic measures from a randomized controlled trial companion study. Arthritis Care Res 2010; 62(2): 226-234.

109. Visser K, Goekoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, Ronday HK, Seys PEH, Kerstens PJSM et al. A matrix risk model for the prediction of rapid radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis receiving different dynamic treatment strategies: post hoc analyses from the BeSt study. Ann Rheum Dis 2010; 69(7): 1333-1337.

110. Visvanathan S, Marini JC, Smolen JS, Clair EWS, Pritchard C, Shergy W et al. Changes in biomarkers of inflammation and bone turnover and associations with clinical efficacy following infliximab plus methotrexate therapy in patients with early rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2007; 34(7): 1465-1474.

111. Visvanathan S, Wagner C, Smolen J, St Clair EW, Hegedus R, Baker D et al. IgG and IgM anticardiolipin antibodies following treatment with infliximab plus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2006; 54(9): 2840-2844.

112. Watt I, Cobby M. Treatment of rheumatoid arthritis patients with interleukin-1 receptor antagonist: radiologic assessment. Semin Arthritis Rheum 2001; 30(5 Suppl 2): 21-25.

113. Weinblatt M, Schiff M, Goldman A, Kremer J, Luggen M, Li T et al. Selective costimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving etanercept: a randomised clinical trial. Ann Rheum Dis 2007; 66(2): 228-234.

114. Wells G, Li T, Maxwell L, Maclean R, Tugwell P. Responsiveness of patient reported outcomes including fatigue, sleep quality, activity limitation, and quality of life following treatment with abatacept for rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2008; 67(2): 260-265.

115. Westhovens R, Cole JC, Li T, Martin M, Maclean R, Lin P et al. Improved health-related quality of life for rheumatoid arthritis patients treated with abatacept who have inadequate response to anti-TNF therapy in a double-blind, placebo-controlled, multicentre randomized clinical trial. Rheumatology 2006; 45(10): 1238-1246.

116. Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, Nayiager S, Wollenhaupt J, Durez P et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naive patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. Ann Rheum Dis 2009; 68(12): 1870-1877.

117. Zhao H, Zhao FT, Wang YL. Therapeutic effects of different doses of recombinant human tumor necrosis factor-receptor II: IgG Fc fusion protein on rheumatoid arthritis [Chinesisch]. Journal of Shanghai Jiaotong University (Medicial Science) 2009; 29(12): 1509-1511.

Nicht E3 (Vergleichsintervention)

1. Emery P, Mease PJ, Rubbert-Roth A, Curtis JR, Mller-Ladner U, Gaylis N et al. Comparison of two retreatment strategies with rituximab in patients with rheumatoid arthritis (RA). Rheumatology 2010; 49(Suppl 1): i90.

2. Herenius MMJ, Hoving JL, Sluiter JK, Raterman HG, Lems WF, Dijkmans BAC et al. Improvement of work ability, quality of life, and fatigue in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. J Occup Environ Med 2010; 52(6): 618-621.

3. Higashida J, Schmidt S, Naguwa S, Wun T, Tuscano JM. Safety and efficacy of rituximab in the treatment of refractory rheumatoid arthritis. Blood 2003; 102(11): 288a.

4. Johnsen AK, Schiff MH, Mease PJ, Moreland LW, Maier AL, Coblyn JS et al. Comparison of 2 doses of etanercept (50 vs 100 mg) in active rheumatoid arthritis: a randomized double blind study. J Rheumatol 2006; 33(4): 659-664.

5. Kameda H, Ueki Y, Saito K, Nagaoka S, Hidaka T, Atsumi T et al. Etanercept (ETN) with methotrexate (MTX) is better than ETN monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis despite MTX therapy: a randomized trial. Mod Rheumatol 2010; 20(6): 531-538.

6. Kameda H, Ueki Y, Saito K, Nagaoka S, Hidaka T, Atsumi T et al. The comparison of efficacy and safety between etanercept (ETN) plus methotrexate (MTX) combination therapy and ETN monotherapy in MTX-refractory Japanese patients with rheumatoid arthritis: 52-week clinical results from the JESMR study. Arthritis Rheum 2008; 58(9 Suppl S): S531.

7. Kremer JM. Etanercept for patients with RA: more is not always better. Nat Clin Pract Rheumatol 2009; 5(1): 10-11.

8. Lindberg J, Wijbrandts CA, Van Baarsen LG, Nader G, Klareskog L, Catrina A et al. The gene expression profile in the synovium as a predictor of the clinical response to infliximab treatment in rheumatoid arthritis. PLoS ONE 2010; 5(6): e11310.

9. Masiero S, Boniolo A, Wassermann L, Machiedo H, Volante D, Punzi L. Effects of an educational-behavioral joint protection program on people with moderate to severe rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. Clin Rheumatol 2007; 26(12): 2043-2050.

10. Nagasawa H, Kameda H, Sekiguchi N, Amano K, Takeuchi T. Improvement of the HAQ score by infliximab treatment in patients with RA: its association with disease activity and joint destruction. Mod Rheumatol 2009; 19(2): 166-172.

11. Nuki G, Bresnihan B, Bear MB, McCabe D. Long-term safety and maintenance of clinical improvement following treatment with anakinra (recombinant human interleukin-1 receptor antagonist) in patients with rheumatoid arthritis: extension phase of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2002; 46(11): 2838-2846.

12. Pavelka K, Jarosova K, Suchy D, Senolt L, Chroust K, Dusek L et al. Increasing the infliximab dose in rheumatoid arthritis patients: a randomised, double blind study failed to confirm its efficacy. Ann Rheum Dis 2009; 68(8): 1285-1289.

13. Rooney T, Edwards CK 3rd, Gogarty M, Greenan L, Veale DJ, Fitzgerald O et al. Synovial tissue rank ligand expression and radiographic progression in rheumatoid arthritis: observations from a proof-of-concept randomized clinical trial of cytokine blockade. Rheumatol Int 2009; 30(12): 1571-1580.

14. Rooney T, Roux-Lombard P, Veale DJ, FitzGerald O, Dayer JM, Bresnihan B. Synovial tissue and serum biomarkers of disease activity, therapeutic response and radiographic progression: analysis of a proof-of-concept randomised clinical trial of cytokine blockade. Ann Rheum Dis 2010; 69(4): 706-714.

15. Rubbert-Roth A, Hall S, Tak PP, Bombardieri S, Zerbini C, Tremblay JL et al. Efficacy and safety of various dosing regimens of rituximab (RTX) in patients with active rheumatoid arthritis (RA): results of a phase III randomised study (mirror). Intern Med J 2010; 40(Suppl 3): 14.

16. Rubbert-Roth A, Tak PP, Zerbini C, Tremblay JL, Carreno L, Armstrong G et al. Efficacy and safety of various repeat treatment dosing regimens of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: results of a phase III randomized study (MIRROR). Rheumatology 2010; 49(9): 1683-1693.

17. Sany J, Kaiser MJ, Jorgensen C, Trape G. Study of the tolerance of infliximab infusions with or without betamethasone premedication in patients with active rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2005; 64(11): 1647-1649.

18. Schiff M, Pritchard C, Huffstutter JE, Rodriguez-Valverde V, Durez P, Zhou X et al. The 6-month safety and efficacy of abatacept in patients with rheumatoid arthritis who underwent a washout after anti-tumour necrosis factor therapy or were directly switched to abatacept: the ARRIVE trial. Ann Rheum Dis 2009; 68(11): 1708-1714.

19. Takeuchi T, Miyasaka N, Inoue K, Abe T, Koike T, study R. Impact of trough serum level on radiographic and clinical response to infliximab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: results from the RISING study. Mod Rheumatol 2009; 19(5): 478-487.

20. Teng YKO, Tekstra J, Breedveld FC, Lafeber F, Bijlsma JWJ, Van Laar JM. Rituximab fixed retreatment versus on-demand retreatment in refractory rheumatoid arthritis: comparison of two B cell depleting treatment strategies. Ann Rheum Dis 2009; 68(6): 1075-1077.

21. Van der Heijde D, Mola EM, Luukkainen R, Burmester G, Fatenejac S, Pedersen R et al. The addition of etanercept OT methotrexate and methotrexate to etanercept monotherapies improves cuical efficacy in RA patients despite low-moderate disease activity at baseline: results of the TEMPO extension trial (year 4). Ann Rheum Dis 2006; 65(Suppl 2): 508-509.

22. Van Riel PL, Taggart AJ, Sany J, Gaubitz M, Pedersen R, Freundlich B et al. Etanercept (ENBREL) plus methotrexate or etanercept alone improves ACR responses in rheumatoid arthritis patients inadequately responding to methotrexate: clinical efficacy and safety results from the ADORE study. Arthritis Rheum 2005; 52(9 Suppl S): S345-S346.

23. Weinblatt ME, Schiff MH, Ruderman EM, Bingham CO 3rd, Li J, Louie J et al. Efficacy and safety of etanercept 50 mg twice a week in patients with rheumatoid arthritis who had a suboptimal response to etanercept 50 mg once a week: results of a multicenter, randomized, double-blind, active drug-controlled study. Arthritis Rheum 2008; 58(7): 1921-1930.

24. Wendling D, Wijdenes J, Racadot E, Morel Fourrier B. Therapeutic use of monoclonal anti-CD4 antibody in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1991; 18(3): 325-327.

25. Westhovens R, Houssiau F, Joly J, Everitt DE, Zhu Y, Sisco D et al. A phase I study assessing the safety, clinical response, and pharmacokinetics of an experimental infliximab formulation for subcutaneous or intramuscular administration in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2006; 33(5): 847-853.

26. Zhuang Y, Xu ZH, Frederick B, De Vries DE, Zong X, Ford JA et al. Pharmacokinetics of golimumab, an anti-TNFα human monoclonal antibody, after multiple subcutaneous or intravenous injections in subjects with rheumatoid arthritis. Clin Pharmacol Ther 2010; 87(Suppl 1): S34-S35.

Nicht E4 (patientenrelevante Endpunkte)

1. Cuomo G, Molinaro G, La Montagna G, Migliaresi S, Valentini G. A comparison between the Simplified Disease Activity Index (SDAI) and the Disease Activity Score (DAS 28) as measure of response to treatment in patients undergoing different therapeutic regimens [Italienisch]. Reumatismo 2006; 58(1): 22-25.

2. Lewicki M, Kotyla P, Kucharz E. Increased adiponectin levels in women with rheumatoid arthritis after etanercept treatment. J Rheumatol 2009; 36(6): 1346-1347.

3. Ng C, Bruno R, Combs D, Davies B. A population pharmacokinetic model for rituximab in rheumatoid arthritis patients during a phase II clinical study. J Clin Pharmacol 2004; 44(10): 1205.

4. Van den Bemt BJF, Vos K, Den Broeder AA, Blom M, Thurlings RM, Bartelds GM et al. A single course of rituximab does not abrogate anti-infliximab antibodies in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2009; 68(8): 1368-1369.

Nicht E5 (Studientyp)

1. Abatacept (Orencia) for rheumatoid arthritis. Med Lett Drugs Ther 2006; 48(1229): 17-18.

2. Abatacept helps people with severe RA. Health News 2006; 12(10): 2.

3. Abatacept: new drug; rheumatoid arthritis; after failure of TNF α antagonists and rituximab. Prescrire Int 2008; 17(98): 232.

4. Adalimumab verlangsamt die Progression der Rheumatoiden Arthritis. Pharm Unserer Zeit 2003; 32(1): 75-76.

5. Arthritis: Rituximab kurz vor Zulassung. Pharm Ztg 2006; 151(26): 19.

6. Etanercept combination shows promise for rheumatoid arthritis. Pharm J 2004; 272(7289): 273.

7. Etanercept marketed for moderate, severe rheumatoid arthritis. Am J Health Syst Pharm 1998; 55(24): 2593.

8. Etanercept: study results, role in treating rheumatoid arthritis. Formulary 1999; 34(1): 64, 67.

9. FDA OKs two new uses for biologic arthritis drug adalimumab. Health News 2006; 12(1): 2.

10. Golimumab (Simponi) for inflammatory arthritis. Med Lett Drugs Ther 2009; 51(1316): 55-56.

11. Infliximab bei Arthritis. Pharm Ztg 1999; 144(47): 45.

12. Infliximab licensing expands to include halting arthritis progression. Am J Health Syst Pharm 2001; 58(5): 373-374.

13. Initial combo therapy best way to treat RA: study shows MTX plus prednisone or the biologic infliximab may stop RA in its tracks. Health News 2006; 12(4): 8-9.

14. Kineret. Easing the pain of rheumatoid arthritis. Nursing (Lond) 2002; 32(4): 26.

15. MabThera improves symptoms in rheumatoid arthritis, data suggest. Pharm J 2005; 274(7354): 752.

16. New data support use of biologicals in rheumatoid arthritis. Pharm J 2000; 265(7128): 907.

17. Orencia approved for rheumatoid arthritis. Health News 2006; 12(3): 2.

18. Potential benefits of first human anti-TNF for rheumatoid arthritis. Pharm J 2001; 266(7153): 844.

19. RA drugs Enbrel, Humira appear safe. Health News 2005; 11(3): 9.

20. Rheumapatienten profitieren von Rituximab. Pharm Ztg 2002; 147(45): 34.

21. Rheumatoide Arthritis: Abatacept stoppt Zerstörung der Gelenke. Dtsch Apoth Ztg 2005; 145(33): 43-45.

22. Rheumatoide Arthritis: mit Infliximab gegen die Gelenkzerstörung. Dtsch Apoth Ztg 2004; 144(31): 35.

23. Rheumatoide Arthritis: Tocilizumab wirkt besser als Methotrexat. Arzneimitteltherapie 2008; 26(11): 433-434.

24. Rituximab (Rituxan) for rheumatoid arthritis. Med Lett Drugs Ther 2006; 48(1233): 34-35.

25. Rituximab mono/combo therapies show promise for severe rheumatoid arthritis. Formulary 2004; 39(2): 74-75.

26. Rituximab shows promise in severe RA. Health News 2006; 12(3): 7.

27. Summaries for patients: abatacept for people with active rheumatoid arthritis. Ann Intern Med 2006; 144(12): I18.

28. TNF blocker drugs used to fight inflammation go head-to-head: adalimumab had highest treatment response and remission rates, etanercept has longest drug survival rates; infliximab placed third. Duke Med Health News 2010; 16(3): 3.

29. TNF-α-Antikörper bei Rheuma: Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv bewertet. MMW Fortschr Med 2002; 144(20): 65.

30. TNF-α-Blocker gegen Rheuma: Gelenkzerstörung lässt sich aufhalten. MMW Fortschr Med 2003; 145(41): 46.

31. Tocilizumab (Actemra) for rheumatoid arthritis. Med Lett Drugs Ther 2010; 52(1340): 47-48.

32. Which TNF inhibitor for rheumatoid arthritis? Med Lett Drugs Ther 2010; 52(1338): 38-39.

33. Abarca J, Malone DC, Armstrong EP, Grizzle AJ, Cohen MD. Longitudinal analysis of the use of etanercept versus infliximab determined from medical chart audit. J Manage Care Pharm 2004; 10(6): 538-542.

34. Abe T, Takeuchi T. Rheumatoid arthritis and tumor necrosis factor α. Autoimmunity 2001; 34(4): 291-303.

35. Ablin JN, Boguslavski V, Aloush V, Elkayam O, Paran D, Caspi D et al. Effect of anti-TNFα treatment on circulating endothelial progenitor cells (EPCs) in rheumatoid arthritis. Life Sci 2006; 79(25): 2364-2369.

36. Aeberli D, Seitz M, Juni P, Villiger PM. Increase of peripheral CXCR3 positive T lymphocytes upon treatment of RA patients with TNF-α inhibitors. Rheumatology 2005; 44(2): 172-175.

37. Aerts NE, Ebo DG, Bridts CH, Stevens WJ, De Clerck LS. Flow cytometric analysis of phospho-p38 mitogen-activated kinase (MAPK): p38 MAPK does not mediate the effect of adalimumab on peripheral T cell cytokine production in rheumatoid arthritis. Cytokine 2009; 47(3): 178-184.

38. Aerts NE, Ebo DG, Bridts CH, Stevens WJ, De Clerck LS. T cell signal transducer and activator of transcription (STAT) 4 and 6 are affected by adalimumab therapy in rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2010; 28(2): 208-214.

39. Agarwal PK, Gallaghar M, Murphy E, Virdi M. Endogenous endophthalmitis in a rheumatoid patient on tumor necrosis factor α blocker. Indian J Ophthalmol 2007; 55(3): 230-232.

40. Agarwal R, Srinivas R, Gupta D. Disseminated tuberculosis after anti-TNFα treatment. Lancet 2007; 370(9587): 564.

41. Agarwal SK, Maier AL, Chibnik LB, Coblyn JS, Fossel A, Lee R et al. Pattern of infliximab utilization in rheumatoid arthritis patients at an academic medical center. Arthritis Rheum 2005; 53(6): 872-878.

42. Aggarwal R, Manadan AM, Poliyedath A, Sequeira W, Block JA. Safety of etanercept in patients at high risk for mycobacterial tuberculosis infections. J Rheumatol 2009; 36(5): 914-917.

43. Agirbasli M, Inanc N, Baykan OA, Direskeneli H. The effects of TNF α inhibition on plasma fibrinolytic balance in patients with chronic inflammatory rheumatical disorders. Clin Exp Rheumatol 2006; 24(5): 580-583.

44. Ahmed M, Luggen M, Herman JH, Weiss KL, Decourten-Myers G, Quinlan JG et al. Hypertrophic pachymeningitis in rheumatoid arthritis after adalimumab administration. J Rheumatol 2006; 33(11): 2344-2346.

45. Ahmed MM, Mubashir E, Wolf RE, Hayat S, Hall V, Shi R et al. Impact of treatment with infliximab on anticyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis. South Med J 2006; 99(11): 1209-1215.

46. Ahn IE, Ju JH, Park SH, Kim HY. Radiologic observation: repair of focal bone erosions after humanized antitumor necrosis factor antibody adalimumab therapy in a patient with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2010; 29(2): 211-213.

47. Akinci A, Ozcakar L. Infliximab use during pregnancy revisited. Acta Reumatol Port 2008; 33(3): 374-375.

48. Al Saieg N, Luzar MJ. Etanercept induced multiple sclerosis and transverse myelitis. J Rheumatol 2006; 33(6): 1202-1204.

49. Alessandri C, Bombardieri M, Papa N, Cinquini M, Magrini L, Tincani A et al. Decrease of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor following anti-TNFα therapy (infliximab) in rheumatoid arthritis is associated with clinical improvement. Ann Rheum Dis 2004; 63(10): 1218-1221.

50. Aletaha D, Funovits J, Keystone EC, Smolen JS. Disease activity early in the course of treatment predicts response to therapy after one year in rheumatoid arthritis patients. Arthritis Rheum 2007; 56(10): 3226-3235.

51. Allanore Y, Bremont C, Kahan A, Menkes CJ. Transient hyperthyroidism in a patient with rheumatoid arthritis treated by etanercept. Clin Exp Rheumatol 2001; 19(3): 356-357.

52. Allanore Y, Kahan A, Sellam J, Ekindjian OG, Borderie D. Effects of repeated infliximab therapy on serum lipid profile in patients with refractory rheumatoid arthritis. Clin Chim Acta 2006; 365(1-2): 143-148.

53. Allanore Y, Sellam J, Batteux F, Job Deslandre C, Weill B, Kahan A. Induction of autoantibodies in refractory rheumatoid arthritis treated by infliximab. Clin Exp Rheumatol 2004; 22(6): 756-758.

54. Allison C. Abatacept as add-on therapy for rheumatoid arthritis. Issues Emerg Health Technol 2005; (73): 1-4.

55. Alshekhlee A, Basiri K, Miles JD, Ahmad SA, Katirji B. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with tumor necrosis factor-α antagonists. Muscle Nerve 2010; 41(5): 723-727.

56. Alten R. Langzeittherapie mit dem selektiven Costimulationsmodulator CTLA4lg bei rheumatoider Arthritis. Z Rheumatol 2006; 65(3): 252-253.

57. Amano K. Pulmonary infections in patients with rheumatoid arthritis who have received anti-TNF therapy. Intern Med 2006; 45(17): 991-992.

58. Amano K, Abe T, Takeuchi T, Yamamoto A, Miyasaka N. A phase I study to evaluate the safety, tolerability and efficacy of abatacept in Japanese rheumatoid arthritispatients. Int J Rheum Dis 2010; 13(Suppl 1): 99.

59. Amital H, Barak V, Winkler RE, Rubinow A. Impact of treatment with infliximab on serum cytokine profile of patients with rheumatoid and psoriatic arthritis. Ann N Y Acad Sci 2007; 1110: 649-660.

60. Anandacoomarasamy A, Kannangara S, Barnsley L. Cutaneous vasculitis associated with infliximab in the treatment of rheumatoid arthritis. Intern Med J 2005; 35(10): 638-640.

61. Ancuta C, Ancuta E, Miu S, Iordache C, Belibou C, Chirieac R. Adalimumab therapy in patients with active rheumatoid arthritis. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi 2009; 113(3): 710-715.

62. Anderson DL. TNF inhibitors: a new age in rheumatoid arthritis treatment. Am J Nurs 2004; 104(2): 60-68.

63. Anderson P, Louie J, Lau A, Broder M. Mechanisms of differential immunogenicity of tumor necrosis factor inhibitors. Curr Rheumatol Rep 2005; 7(1): 3-9.

64. Andres E, Limbach FX, Goichot B, Sibilia J. Silent thyroiditis associated with etanercept in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2002; 61(6): 565.

65. Andus T, Stange EF, Hoffler D, Keller-Stanislawski B. Verdachtsfälle schwerwiegender Nebenwirkungen nach Infliximab (Remicade) aus Deutschland. Med Klin 2003; 98(8): 429-436.

66. Anelli MG, Torres DD, Manno C, Scioscia C, Iannone F, Covelli M et al. Improvement of renal function and disappearance of hepatitis B virus DNA in a patient with rheumatoid arthritis and renal amyloidosis following treatment with infliximab. Arthritis Rheum 2005; 52(8): 2519-2520.

67. Ang HTS, Helfgott S. Do the clinical responses and complications following etanercept or infliximab therapy predict similar outcomes with the other tumor necrosis factor-α antagonists in patients with rheumatoid arthritis? J Rheumatol 2003; 30(11): 2315-2318.

68. Angelucci E, Cesarini M, Vernia P. Successful resolution of pneumonia developed in a patient affected by Crohn's disease, rheumatoid arthritis, myasthenia gravis and recurrent uveitis during concomitant treatment with tumour necrosis factor α inhibitors and conventional immunosuppressive drugs. Rheumatol Int 2010; 30(7): 977-978.

69. Anolik JH, Ravikumar R, Barnard J, Owen T, Almudevar A, Milner ECB et al. Cutting edge: anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis inhibits memory B lymphocytes via effects on lymphoid germinal centers and follicular dendritic cell networks. J Immunol 2008; 180(2): 688-692.

70. Antolin J, Azahara M, Hernandez C, Blanco M, Mao L, Ciguenza R. Tuberculous peritonitis after treatment with adalimumab. Scand J Infect Dis 2008; 40(8): 677-678.

71. Aouba A, De Bandt M, Aslangul E, Atkhen N, Patri B. Haemophagocytic syndrome in a rheumatoid arthritis patient treated with infliximab. Rheumatology 2003; 42(6): 800-802.

72. Arend SM, Kuijper EJ, Allaart CF, Muller WH, Van Dissel JT. Cavitating pneumonia after treatment with infliximab and prednisone. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2004; 23(8): 638-641.

73. Argyropoulou MI, Glatzouni A, Voulgari PV, Xydis VG, Nikas SN, Efremidis SC et al. Magnetic resonance imaging quantification of hand synovitis in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab. J Clin Rheumatol 2005; 72(6): 557-561.

74. Armstrong DJ, Bruce IN. Timing of DAS 28 in infliximab therapy. Rheumatology 2005; 44(9): 1203-1204.

75. Artacho Criado S, Marquez Saavedra E. Study of etanercept postmarketing surveillance on patients with rheumatoid pathology. European Journal of Clinical Pharmacy 2003; 5(1): 51-55.

76. Arvidson NG, Larsen A, Aaseth J, Larsson A. Short-term effects of the TNFα antagonist infliximab on the acute phase reaction and activities of daily life in patients with rheumatoid arthritis. Scand J Clin Lab Invest 2007; 67(3): 337-342.

77. Asahina A, Ohshima N, Nakayama H, Shirai A, Juji T, Matsui T. Henoch-Schonlein purpura in a patient with rheumatoid arthritis receiving etanercept. Eur J Dermatol 2010; 20(4): 521-522.

78. Asano Y, Kano Y, Shiohara T. Atypical cutaneous tuberculosis in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab. Acta Derm Venereol 2008; 88(2): 183-184.

79. Askling J, Fored CM, Baecklund E, Brandt L, Backlin C, Ekbom A et al. Haematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis: lymphoma risk and characteristics after exposure to tumour necrosis factor antagonists. Ann Rheum Dis 2005; 64(10): 1414-1420.

80. Askling J, Fored CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Coster L et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. Arthritis Rheum 2005; 52(7): 1986-1992.

81. Askling J, Fored CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N et al. Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists. Ann Rheum Dis 2005; 64(10): 1421-1426.

82. Askling J, Van Vollenhoven RF, Granath F, Raaschou P, Fored CM, Baecklund E et al. Cancer risk in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumor necrosis factor α therapies: does the risk change with the time since start of treatment? Arthritis Rheum 2009; 60(11): 3180-3189.

83. Aslangul E, Perrot S, Durand E, Mousseaux E, Le Jeunne C, Capron L. Successful etanercept treatment of constrictive pericarditis complicating rheumatoid arthritis. Rheumatology 2005; 44(12): 1581-1583.

84. Aslanidis S, Pyrpasopoulou A, Douma S, Petidis K. Is it safe to readminister tumor necrosis factor α antagonists following tuberculosis flare? Arthritis Rheum 2008; 58(1): 327-328.

85. Asrani NS. Disseminated histoplasmosis associated with the treatment of rheumatoid arthritis with anticytokine therapy. Ann Intern Med 2008; 149(8): 594-595.

86. Assmann G, Pfreundschuh M, Voswinkel J. Rituximab in patients with rheumatoid arthritis and vasculitis-associated cutaneous ulcers. Clin Exp Rheumatol 2010; 28(1 Suppl 57): 81-83.

87. Assous N, Gossec L, Dieude P, Meyer O, Dougados M, Kahan A et al. Rituximab therapy in rheumatoid arthritis in daily practice. J Rheumatol 2008; 35(1): 31-34.

88. Assous N, Gossec L, Dougados M, Kahan A, Allanore Y. Efficacy of rituximab in patients with rheumatoid arthritis refractory or with contra-indication to anti-tumor necrosis factor-α drugs in daily practice: an open label observational study. Clin Exp Rheumatol 2007; 25(3): 504.

89. Atzeni F, Antivalle M, Pallavicini FB, Caporali R, Bazzani C, Gorla R et al. Predicting response to anti-TNF treatment in rheumatoid arthritis patients. Autoimmun Rev 2009; 8(5): 431-437.

90. Atzeni F, Doria A, Ghirardello A, Villalta D, Zampieri S, Carrabba M et al. Organ-specific autoantibodies in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab: a prospective long-term follow-up. Autoimmunity 2008; 41(1): 87-91.

91. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Dell'Acqua D, De Portu S, Cecchini G, Cruini C et al. Adalimumab clinical efficacy is associated with rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody titer reduction: a one-year prospective study. Arthritis Res Ther 2006; 8(1): R3.

92. Augustsson J, Eksborg S, Ernestam S, Gullstrom E, Van Vollenhoven R. Low-dose glucocorticoid therapy decreases risk for treatment-limiting infusion reaction to infliximab in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2007; 66(11): 1462-1466.

93. Augustsson J, Neovius M, Cullinane-Carli C, Eksborg S, Van Vollenhoven RF. Patients with rheumatoid arthritis treated with tumour necrosis factor antagonists increase their participation in the workforce: potential for significant long-term indirect cost gains (data from a population-based registry). Ann Rheum Dis 2010; 69(1): 126-131.

94. Azuma T, Ishimaru H, Hatta K, Kori Y. Improved response to infliximab after leukocytapheresis in a patent with rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol 2007; 17(3): 253-255.

95. Bacquet-Deschryver H, Jouen F, Quillard M, Menard JF, Goeb V, Lequerre T et al. Impact of three anti-TNFα biologics on existing and emergent autoimmunity in rheumatoid arthritis and spondylarthropathy patients. J Clin Immunol 2008; 28(5): 445-455.

96. Badot V, Galant C, Nzeusseu Toukap A, Theate I, Maudoux AL, Van den Eynde BJ et al. Gene expression profiling in the synovium identifies a predictive signature of absence of response to adalimumab therapy in rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther 2009; 11(2): R57.

97. Baeten D, De Keyser F, Veys EM, Theate Y, Houssiau FA, Durez P. Tumour necrosis factor α independent disease mechanisms in rheumatoid arthritis: a histopathological study on the effect of infliximab on rheumatoid nodules. Ann Rheum Dis 2004; 63(5): 489-493.

98. Bagalas V, Kioumis I, Argyropoulou P, Patakas D. Visceral leishmaniasis infection in a patient with rheumatoid arthritis treated with etanercept. Clin Rheumatol 2007; 26(8): 1344-1345.

99. Baghai M, Osmon DR, Wolk DM, Wold LE, Haidukewych GJ, Matteson EL. Fatal sepsis in a patient with rheumatoid arthritis treated with etanercept. Mayo Clin Proc 2001; 76(6): 653-656.

100. Baker M, Stringer F, Stephens P. Pharmacokinetic properties of the anti-TNF agent Certolizumab pegol. Ann Rheum Dis 2006; 65(Suppl 2): 175.

101. Bakland G, Nordvag BY, Nossent HC. Treatment with etanercept in chronic polyarthritis [Norwegisch]. Tidsskr Nor Laegeforen 2003; 123(18): 2561-2564.

102. Bal A, Gurcay E, Aydog E, Umay E, Tatlican S, Cakci A. Onset of psoriasis induced by infliximab. J Clin Rheumatol 2008; 14(2): 128-129.

103. Bal A, Gurcay E, Aydog E, Unlu E, Umay E, Cakci A. Neuralgic amyotrophy due to rheumatoid arthritis or etanercept: causal association or coincidence? Indian J Med Res 2008; 127(1): 89-90.

104. Balandraud N, Guis S, Meynard JB, Auger I, Roudier J, Roudier C. Long-term treatment with methotrexate or tumor necrosis factor α inhibitors does not increase Epstein-Barr virus load in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2007; 57(5): 762-767.

105. Balanescu A, Radu E, Nat R, Regalia T, Bojinca V, Ionescu R et al. Early and late effect of infliximab on circulating dendritic cells phenotype in rheumatoid arthritis patients. Int J Clin Pharmacol Res 2005; 25(1): 9-18.

106. Baldwin HM, Ito-Ihara T, Isaacs JD, Hilkens CMU. Tumour necrosis factor α blockade impairs dendritic cell survival and function in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2010; 69(6): 1200-1207.

107. Balog A, Klausz G, Gal J, Molnar T, Nagy F, Ocsovszky I et al. Investigation of the prognostic value of TNF-α gene polymorphism among patients treated with infliximab, and the effects of infliximab therapy on TNF-α production and apoptosis. Pathobiology 2004; 71(5): 274-280.

108. Balta-Cruz S, Alsina-Glbert M, Mozos-Rocafort A, Cervera C, Colomo-Saperas L, Del Rio A et al. Pseudolymphomatoid cutaneous leishmaniasis in a patient treated with adalimumab for rheumatoid arthritis. Acta Derm Venereol 2009; 89(4): 432-433.

109. Ban A, Inaba M, Furumitsu Y, Okamoto K, Yukioka K, Goto H et al. Time-course of health status in patients with rheumatoid arthritis during the first year of treatment with infliximab. Biomed Pharmacother 2010; 64(2): 107-112.

110. Bargagli E, Galeazzi M, Rottoli P. Infliximab treatment in a patient with rheumatoid arthritis and pulmonary fibrosis. Eur Respir J 2004; 24(4): 708.

111. Barra L, Pope JE, Payne M. Real-world anti-tumor necrosis factor treatment in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: cost-effectiveness based on number needed to treat to improve health assessment questionnaire. J Rheumatol 2009; 36(7): 1421-1428.

112. Barrera P, Van der Laken CJ, Boerman OC, Oyen WJG, Van de Ven MTP, Van Lent PLEM et al. Radiolabelled interleukin-1 receptor antagonist for detection of synovitis in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology 2000; 39(8): 870-874.

113. Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, Stapel S, Lems WF, Aarden L et al. Clinical response to adalimumab: relationship to anti-adalimumab antibodies and serum adalimumab concentrations in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2007; 66(7): 921-926.

114. Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, Stapel S, Lems WF, Aarden L et al. Anti-infliximab and anti-adalimumab antibodies in relation to response to adalimumab in infliximab switchers and anti-tumour necrosis factor naive patients: a cohort study. Ann Rheum Dis 2010; 69(5): 817-821.

115. Bartelds GM, Wolbink GJ, Stapel S, Aarden L, Lems WF, Dijkmans BAC et al. High levels of human anti-human antibodies to adalimumab in a patient not responding to adalimumab treatment. Ann Rheum Dis 2006; 65(9): 1249-1250.

116. Bartram D, Sheeran T, Price T, Mulherin D. Anti-tumour necrosis factor therapy in the West Midlands. Rheumatology 2004; 43(3): 400.

117. Bassetti M, Nicco E, Delfino E, Viscoli C. Disseminated Salmonella paratyphi infection in a rheumatoid arthritis patient treated with infliximab. Clin Microbiol Infect 2010; 16(1): 84-85.

118. Bassetti S, Wasmer S, Hasler P, Vogt T, Nogarth D, Frei R et al. S. aureus (SA) carriage in patients with rheumatoid arthritis (RA): influence of anti-TNFα agents. Abstr Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother 2003; 43: 350.

119. Bassetti S, Wasmer S, Hasler P, Vogt T, Nogarth D, Frei R et al. Staphylococcus aureus in patients with rheumatoid arthritis under conventional and anti-tumor necrosis factor-α treatment. J Rheumatol 2005; 32(11): 2125-2129.

120. Bastian H, Zinke S, Egerer K, Breuer S, Safari F, Burmester GR et al. Effects of early rituximab retreatment in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response after the first cycle: retrospective arthritis cohort study. J Rheumatol 2010; 37(5): 1069-1071.

121. Bathon J, Genant H, Nayiager S, Wollenhaupt J, Durez P, Gomez-Reino J et al. Reduced radiographic progression in patients with early rheumatoid arthritis (RA) treated with abatacept + methotrexate compared to methotrexate alone: 24 month outcomes. Int J Rheum Dis 2010; 13(Suppl 1): 102.

122. Bathon JM. Clinical opportunities of anti-TNF therapies in rheumatoid arthritis: an international roundtable. Am J Manag Care 1999; 5(8 Suppl): S480-S482.

123. Bathon JM, Fleischmann RM, Van der Heijde D, Tesser JR, Peloso PM, Chon Y et al. Safety and efficacy of etanercept treatment in elderly subjects with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2006; 33(2): 234-243.

124. Batsis JA, Phy MP. West Nilevirus meningitis in a chronic immunosuppressed patient with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2005; 24(5): 548-550.

125. Bauer AS, Blazar PE, Earp BE, Simmons BP. Mycobacterial hand infections occurring postoperatively in patients treated with tumor necrosis factor-α inhibitors for inflammatory arthritis: report of three cases. J Hand Surg [Am] 2010; 35(1): 104-108.

126. Baumgartner SW, Fleischmann RM, Moreland LW, Schiff MH, Markenson J, Whitmore JB. Etanercept (Enbrel) in patients with rheumatoid arthritis with recent onset versus established disease: improvement in disability. J Rheumatol 2004; 31(8): 1532-1537.

127. Bazzani C, Filippini M, Caporali R, Bobbio-Pallavicini F, Favalli EG, Marchesoni A et al. Anti-TNFα therapy in a cohort of rheumatoid arthritis patients: clinical outcomes. Autoimmun Rev 2009; 8(3): 260-265.

128. Becker H, Willeke P, Domschke W, Gaubitz M. Etanercept tolerance in a patient with previous infliximab-induced hepatitis. Clin Rheumatol 2008; 27(12): 1597-1598.

129. Bejarano V, Conaghan PG, Quinn MA, Saleem B, Emery P. Benefits 8 years after a remission induction regime with an infliximab and methotrexate combination in early rheumatoid arthritis. Rheumatology 2010; 49(10): 1971-1974.

130. Bellisai F, Giannitti C, Donvito A, Galeazzi M. Combination therapy with cyclosporine A and anti-TNF-α agents in the treatment of rheumatoid arthritis and concomitant hepatitis C virus infection. Clin Rheumatol 2007; 26(7): 1127-1129.

131. Belmonte Serrano MA, Pincus T. Comment on "Rheumatoid factor positivity rather than anti-CCP positivity, a lower disability and a lower number of anti-TNF agents failed are associated with response to rituximab in rheumatoid arthritis". Rheumatology 2010; 49(9): 1795-1796.

132. Belostocki K, Pricop L, Redecha PB, Aydin A, Leff L, Harrison MJ et al. Infliximab treatment shifts the balance between stimulatory and inhibitory Fcγ receptor type II isoforms on neutrophils in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2008; 58(2): 384-388.

133. Bender NK, Heilig CE, Droll B, Wohlgemuth J, Armbruster FP, Heilig B. Immunogenicity, efficacy and adverse events of adalimumab in RA patients. Rheumatol Int 2007; 27(3): 269-274.

134. Bendtzen K, Geborek P, Svenson M, Larsson L, Kapetanovic MC, Saxne T. Individualized monitoring of drug bioavailability and immunogenicity in rheumatoid arthritis patients treated with the tumor necrosis factor α inhibitor infliximab. Arthritis Rheum 2006; 54(12): 3782-3789.

135. Bennett AN, Peterson P, Zain A, Grumley J, Panayi G, Kirkham B. Adalimumab in clinical practice: outcome in 70 rheumatoid arthritis patients, including comparison of patients with and without previous anti-TNF exposure. Rheumatology 2005; 44(8): 1026-1031.

136. Bennett AN, Wong M, Zain A, Panayi G, Kirkham B. Adalimumab-induced asthma. Rheumatology 2005; 44(9): 1199-1200.

137. Bensen W, Choquette D, Imhoff H, Sampalis J. Changing profile of patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab in Canada between 2002 and 2008: RemiTRAC rheumatology. J Rheumatol 2010; 37(6 Suppl 2): 1313.

138. Ben-Shoshan M. CTLA-4Ig: uses and future directions. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov 2009; 3(2): 132-142.

139. Bensouda-Grimaldi L, Mulleman D, Valat JP, Autret-Leca E. Adalimumab-associated multiple sclerosis. J Rheumatol 2007; 34(1): 239-240.

140. Benucci M, Li Gobbi F, Fossi F, Manfredi M, Del Rosso A. Drug-induced lupus after treatment with infliximab in rheumatoid arthritis. J Clin Rheumatol 2005; 11(1): 47-49.

141. Benucci M, Li Gobbi F, Saviola G, Manfredi M. Improved rheumatoid digital vasculitis in a patient treated with TNFα agent blocking (infliximab). Rheumatol Int 2008; 28(12): 1253-1255.

142. Benucci M, Manfredi M, Mecocci L. Effect of etanercept plus lamivudine in a patient with rheumatoid arthritis and viral hepatitis B. J Clin Rheumatol 2008; 14(4): 245-246.

143. Benucci M, Manfredi M, Saviola G, Baiardi P, Campi P. Correlation between atopy and hypersensitivity reactions during therapy with three different TNF-α blocking agents in rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2009; 27(2): 333-336.

144. Benucci M, Saviola G, Baiardi P, Cammelli E, Manfredi M. Anti-nucleosome antibodies as prediction factor of development of autoantibodies during therapy with three different TNFα blocking agents in rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2008; 27(1): 91-95.

145. Berg L, Lampa J, Rogberg S, Van Vollenhoven R, Klareskog L. Increased peripheral T cell reactivity to microbial antigens and collagen type II in rheumatoid arthritis after treatment with soluble TNFα receptors. Ann Rheum Dis 2001; 60(2): 133-139.

146. Berger A, Edelsberg J, Li TT, Maclean JR, Oster G. Dose intensification with infliximab in patients with rheumatoid arthritis. Ann Pharmacother 2005; 39(12): 2021-2025.

147. Bergstrom L, Yocum DE, Ampel NM, Villanueva I, Lisse J, Gluck O et al. Increased risk of coccidioidomycosis in patients treated with tumor necrosis factor α antagonists. Arthritis Rheum 2004; 50(6): 1959-1966.

148. Bernatsky S, Habel Y, Rahme E. Observational studies of infections in rheumatoid arthritis: a metaanalysis of tumor necrosis factor antagonists. J Rheumatol 2010; 37(5): 928-931.

149. Bernatsky S, Renoux C, Suissa S. Demyelinating events in rheumatoid arthritis after drug exposures. Ann Rheum Dis 2010; 69(9): 1691-1693.

150. Berthelot JM, Glemarec J, Maugars Y, Prost A. Lethal medium-vessel panarteritis mimicking deep sepsis following etanercept and minocycline therapy in a patient with severe rheumatoid arthritis. Rheumatology 2002; 41(6): 703-705.

151. Berthelot JM, Varin S. Is dosage reduction appropriate in patients who respond well to anti-TNF-α agents? Joint Bone Spine 2004; 71(4): 257-260.

152. Berthelot JM, Varin S, Cormier G, Tortellier L, Guillot P, Glemarec J et al. 25 mg etanercept once weekly in rheumatoid arthritis and spondylarthropathy. Joint Bone Spine 2007; 74(2): 144-147.

153. Bertoli AM, Strusberg I, Baravalle M, Betelu Z, Calas D, Morales L et al. Rate and causes of infliximab discontinuation in patients with rheumatoid arthritis in a private clinical practice. J Clin Rheumatol 2008; 14(6): 313-317.

154. Beuthien W, Mellinghoff HU, Von Kempis J. Skin reaction to adalimumab. Arthritis Rheum 2004; 50(5): 1690-1692.

155. Bibbo C, Goldberg JW. Infectious and healing complications after elective orthopaedic foot and ankle surgery during tumor necrosis factor-α inhibition therapy. Foot Ankle Int 2004; 25(5): 331-335.

156. Bilsborough W, Keen H, Taylor A, O'Driscoll GJ, Arnolda L, Green DJ. Anti-tumour necrosis factor-α therapy over conventional therapy improves endothelial function in adults with rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 2006; 26(12): 1125-1131.

157. Bingham CO 3rd, Ince A, Haraoui B, Keystone EC, Chon Y, Baumgartner S. Effectiveness and safety of etanercept in subjects with RA who have failed infliximab therapy: 16-week, open-label, observational study. Curr Med Res Opin 2009; 25(5): 1131-1142.

158. Bingham CO 3rd, Looney RJ, Deodhar A, Halsey N, Greenwald M, Codding C et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. Arthritis Rheum 2010; 62(1): 64-74.

159. Bingham CO, Bathon JM. Is combined etanercept and methotrexate more efficacious than either monotherapy for treating RA? Nat Clin Pract Rheumatol 2006; 2(10): 534-535.

160. Bingham SJ, Buch MH, Kerr MA, Emery P, Valadao Barcelos AT. Induction of antinuclear antibodies in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and leflunomide. Arthritis Rheum 2004; 50(12): 4072-4073.

161. Birnbaum H, Pike C, Kaufman R, Cifaldi M. Employer model of workplace impacts of anti-TNF therapy for rheumatoid arthritis. J Occup Environ Med 2009; 51(10): 1167-1176.

162. Blank N, Max R, Schiller M, Briem S, Lorenz HM. Safety of combination therapy with rituximab and etanercept for patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology 2009; 48(4): 440-441.

163. Bleumink GS, Ter Borg EJ, Ramselaar CG, Stricker BHC. Etanercept-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. Rheumatology 2001; 40(11): 1317-1319.

164. Blocka K, Mease PJ, Keystone E. SDAI and CDAI for predicting outcome of a second course of rituximab for patients with rheumatoid arthritis (RA). J Rheumatol 2009; 36(11): 2565.

165. Blom M, Kievit W, Fransen J, Kuper IH, Den Broeder AA, De Gendt CMA et al. The reason for discontinuation of the first tumor necrosis factor (TNF) blocking agent does not influence the effect of a second TNF blocking agent in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2009; 36(10): 2171-2177.

166. Boatright MD, Wang BWE. Clinical infection with strongyloides sterocoralis following etanercept use for rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2005; 52(4): 1336-1337.

167. Bobbio-Pallavicini F, Alpini C, Caporali R, Avalle S, Bugatti S, Montecucco C. Autoantibody profile in rheumatoid arthritis during long-term infliximab treatment. Arthritis Res Ther 2004; 6(3): R264-R272.

168. Bobbio-Pallavicini F, Caporali R, Alpini C, Avalle S, Epis OM, Klersy C et al. High IgA rheumatoid factor levels are associated with poor clinical response to tumour necrosis factor α inhibitors in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2007; 66(3): 302-307.

169. Boers M. Abatacept in rheumatoid arthritis: a new branch on the "biologics"tree. Ann Intern Med 2006; 144(12): 933-935.

170. Boers M. COBRA combination therapy in daily practice: getting back to the future. Rheumatology 2008; 47(1): 1-2.

171. Boesen M, Boesen L, Jensen KE, Cimmino MA, Torp-Pedersen S, Terslev L et al. Clinical outcome and imaging changes after intraarticular (IA) application of etanercept or methylprednisolone in rheumatoid arthritis: magnetic resonance imaging and ultrasound-Doppler show no effect of IA injections in the wrist after 4 weeks. J Rheumatol 2008; 35(4): 584-591.

172. Boissier M-C, Bessis N, Falgarone G. Options for blocking interleukin-1 in patients with rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine 2002; 69(4): 351-354.

173. Bokarewa M, Lindholm C, Zendjanchi K, Nadali M, Tarkowski A. Efficacy of anti-CD20 treatment in patients with rheumatoid arthritis resistant to a combination of methotrexate/anti-TNF therapy. Scand J Immunol 2007; 66(4): 476-483.

174. Bombardieri S, Ruiz AA, Fardellone P, Geusens P, McKenna F, Unnebrink K et al. Effectiveness of adalimumab for rheumatoid arthritis in patients with a history of TNF-antagonist therapy in clinical practice. Rheumatology 2007; 46(7): 1191-1199.

175. Borah BJ, Huang X, Zarotsky V, Globe D. Trends in RA patients'adherence to subcutaneous anti-TNF therapies and costs. Curr Med Res Opin 2009; 25(6): 1365-1377.

176. Borras-Blasco J, Gracia-Perez A, Rosique-Robles JD, Castera MDE, Abad FJ. Acceptability of switching adalimumab from a prefilled syringe to an autoinjection pen. Expert Opin Biol Ther 2010; 10(3): 301-307.

177. Borras-Blasco J, Nunez-Cornejo C, Gracia-Perez A, Rosique-Robles JD, Castera MDE, Viosca E et al. Parapharyngeal abscess in a patient receiving etanercept. Ann Pharmacother 2007; 41(2): 341-344.

178. Bos WH, Bartelds GM, Vis M, Van der Horst AR, Wolbink GJ, Van de Stadt RJ et al. Preferential decrease in IgG4 anti-citrullinated protein antibodies during treatment with tumour necrosis factor blocking agents in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2009; 68(4): 558-563.

179. Bos WH, Bartelds GM, Wolbink GJ, De Koning MHMT, Van de Stadt RJ, Van Schaardenburg D et al. Differential response of the rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies during adalimumab treatment in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2008; 35(10): 1972-1977.

180. Bosch RI, Del Amo NDV, Manteca CF, Cortina EL, Polo RG, Courel LG. Psoriasis induced by anti-TNF probably not so uncommon. J Clin Rheumatol 2008; 14(2): 128.

181. Bosello S, Santoliquido A, Zoli A, Di Campli C, Flore R, Tondi P et al. TNF-α blockade induces a reversible but transient effect on endothelial dysfunction in patients with long-standing severe rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2008; 27(7): 833-839.

182. Botsios C, Sfriso P, Ostuni PA, Todesco S, Punzi L. Efficacy of the IL-1 receptor antagonist, anakinra, for the treatment of diffuse anterior scleritis in rheumatoid arthritis: report of two cases. Rheumatology 2007; 46(6): 1042-1043.

183. Boulman N, Rozenbaum M, Slobodin G, Rosner I. Mycobacterium fortuitum infection complicating infliximab therapy in rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2006; 24(6): 723.

184. Boulton JG, Bourne JT. Unstable diabetes in a patient receiving anti-TNF-α for rheumatoid arthritis. Rheumatology 2007; 46(1): 178-179.

185. Boumans M, Pontifex E, Thurlings R, Gerlag D, Tak PP, Bresnihan B. Synovial tissue sublining CD68 expression as a biomarker of therapeutic response in rheumatoid arthritis clinical trials: consistency across centres. Ann Rheum Dis 2009; 68(Suppl 1): A18.

186. Boura P, Sarantopoulos A, Lefaki I, Skendros P, Papadopoulos P. Eosinophilic cellulitis (Wells'syndrome) as a cutaneous reaction to the administration of adalimumab. Ann Rheum Dis 2006; 65(6): 839-840.

187. Bourre-Tessier J, Fortin C, Belisle A, Desmarais E, Choquette D, Senecal JL. Disseminated Histoplasma capsulatum infection presenting with panniculitis and focal myositis in rheumatoid arthritis treated with etanercept. Scand J Rheumatol 2009; 38(4): 311-316.

188. Bowie VL, Snella KA, Gopalachar AS, Bharadwaj P. Listeria meningitis associated with infliximab. Ann Pharmacother 2004; 38(1): 58-61.

189. Brasington R. TNF-α antagonists and other recombinant proteins for the treatment of rheumatoid arthritis. J Hand Surg [Am] 2009; 34(2): 349-350.

190. Brassard P, Kezouh A, Suissa S. Antirheumatic drugs and the risk of tuberculosis. Clin Infect Dis 2006; 43(6): 717-722.

191. Braun J, Sieper J, Van der Heijde D. Definition of discontinuation of anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis: a preliminary proposal. Ann Rheum Dis 2003; 62(10): 1023-1024.

192. Braun-Moscovici Y, Markovits D, Rozin A, Toledano K, Nahir AM, Balbir-Gurman A. Anti-tumor necrosis factor therapy: 6 year experience of a single center in northern Israel and possible impact of health policy on results. Isr Med Assoc J 2008; 10(4): 277-281.

193. Braun-Moscovici Y, Markovits D, Zinder O, Schapira D, Rozin A, Ehrenburg M et al. Anti-cyclic citrullinated protein antibodies as a predictor of response to anti-tumor necrosis factor-α therapy in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2006; 33(3): 497-500.

194. Bresnihan B. Treatment of rheumatoid arthritis with interleukin 1 receptor antagonist. Ann Rheum Dis 1999; 58(Suppl 1): i96-i98.

195. Bresnihan B, Pontifex E, Thurlings RM, Vinkenoog M, El-Gabalawy H, Fearon U et al. Synovial tissue sublining CD68 expression is a biomarker of therapeutic response in rheumatoid arthritis clinical trials: consistency across centers. J Rheumatol 2009; 36(8): 1800-1802.

196. Bret J, Hernandez J, Aquilina C, Zabraniecki L, Fournie B. Kaposi's disease in a patient on adalimumab for rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine 2009; 76(6): 721-722.

197. Brocq O, Albert C, Roux C, Gerard D, Breuil V, Ziegler LE. Adalimumab in rheumatoid arthritis after failed infliximab and/or etanercept therapy: experience with 18 patients. Joint Bone Spine 2004; 71(6): 601-603.

198. Brocq O, Millasseau E, Albert C, Grisot C, Flory P, Roux CH et al. Effect of discontinuing TNFα antagonist therapy in patients with remission of rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine 2009; 76(4): 350-355.

199. Brocq O, Roux CH, Albert C, Breuil V, Aknouche N, Ruitord S et al. TNFα antagonist continuation rates in 442 patients with inflammatory joint disease. Joint Bone Spine 2007; 74(2): 148-154.

200. Broussais F, Kawashima M, Marotte H, Miossec P. Chronic myeloid leukaemia and tuberculosis in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab. Ann Rheum Dis 2005; 64(3): 509-510.

201. Brown SL, Greene MH, Gershon SK, Edwards ET, Braun MM. Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development: twenty-six cases reported to the Food and Drug Administration. Arthritis Rheum 2002; 46(12): 3151-3158.

202. Bruhn C. Adalimumab: erster rein humaner monoklonaler Antikörper bei rheumatoider Arthritis. Dtsch Apoth Ztg 2002; 142(45): 38-40.

203. Bruhn C. Rituximab: bald Therapieoption für rheumatoide Arthritis? Dtsch Apoth Ztg 2004; 144(40): 40-42.

204. Bruhn C. Rheumatoide Arthritis: Etanercept/Methotrexat-Kombination ist Monotherapie überlegen. Dtsch Apoth Ztg 2004; 144(21): 46-48.

205. Brulhart L, Ciurea A, Finckh A, Notter A, Waldburger JM, Kyburz D et al. Efficacy of B cell depletion in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor α agents: an open-label observational study. Ann Rheum Dis 2006; 65(9): 1255-1257.

206. Bruns A, Nicaise-Roland P, Hayem G, Palazzo E, Dieude P, Grootenboer-Mignot S et al. Prospective cohort study of effects of infliximab on rheumatoid factor, anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and antinuclear antibodies in patients with long-standing rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine 2009; 76(3): 248-253.

207. Bruyn GAW. Extraarticular rheumatoid arthritis and drug-induced syndromes: understanding the role of tumor necrosis factor inhibitors. J Rheumatol 2004; 31(7): 1461.

208. Buch MH, Bingham SJ, Bejarano V, Bryer D, White J, Reece R et al. Therapy of patients with rheumatoid arthritis: outcome of infliximab failures switched to etanercept. Arthritis Rheum 2007; 57(3): 448-453.

209. Buch MH, Bingham SJ, Bryer D, Emery P. Long-term infliximab treatment in rheumatoid arthritis: subsequent outcome of initial responders. Rheumatology 2007; 46(7): 1153-1156.

210. Buch MH, Bingham SJ, Seto Y, McGonagle D, Bejarano V, White J et al. Lack of response to anakinra in rheumatoid arthritis following failure of tumor necrosis factor α blockade. Arthritis Rheum 2004; 50(3): 725-728.

211. Buch MH, Boyle DL, Rosengren S, Saleem B, Reece RJ, Rhodes LA et al. Mode of action of abatacept in rheumatoid arthritis patients having failed tumour necrosis factor blockade: a histological, gene expression and dynamic magnetic resonance imaging pilot study. Ann Rheum Dis 2009; 68(7): 1220-1227.

212. Buch MH, Bryer D, Lindsay S, Rees-Evans B, Fairclough A, Emery P. Shortening infusion times for infliximab administration. Rheumatology 2006; 45(4): 485-486.

213. Buch MH, Conaghan PG, Quinn MA, Bingham SJ, Veale D, Emery P. True infliximab resistance in rheumatoid arthritis: a role for lymphotoxin α? Ann Rheum Dis 2004; 63(10): 1344-1346.

214. Buch MH, Marzo-Ortega H, Bingham SJ, Emery P. Long-term treatment of rheumatoid arthritis with tumour necrosis factor α blockade: outcome of ceasing and restarting biologicals. Rheumatology 2004; 43(2): 243-244.

215. Buch MH, Reece RJ, Quinn MA, English A, Cunnane G, Henshaw K et al. The value of synovial cytokine expression in predicting the clinical response to TNF antagonist therapy (infliximab). Rheumatology 2008; 47(10): 1469-1475.

216. Buch MH, Seto Y, Bingham SJ, Bejarano V, Bryer D, White J et al. C-reactive protein as a predictor of infliximab treatment outcome in patients with rheumatoid arthritis: defining subtypes of nonresponse and subsequent response to etanercept. Arthritis Rheum 2005; 52(1): 42-48.

217. Bunescu A, Seideman P, Lenkei R, Levin K, Egberg N. Enhanced Fcγ receptor I, αMß2 integrin receptor expression by monocytes and neutrophils in rheumatoid arthritis: interaction with platelets. J Rheumatol 2004; 31(12): 2347-2355.

218. Burls A, Jobanputra P. The trials of anakinra. Lancet 2004; 364(9437): 827-828.

219. Burmester G, Mease PJ, Dijkmans BAC, Gordon KB, Lovell DJ, Kent JD et al. Adalimumab is safe in global clinical trials in multiple indications and reduced mortality in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2006; 65(Suppl 2): 181-182.

220. Burmester GR, Mariette X, Montecucco C, Monteagudo-Saez I, Malaise M, Tzioufas AG et al. Adalimumab alone and in combination with disease-modifying antirheumatic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: the Research in Active Rheumatoid Arthritis (ReAct) trial. Ann Rheum Dis 2007; 66(6): 732-739.

221. Burmester GR, Mease P, Dijkmans BAC, Gordon K, Lovell D, Panaccione R et al. Adalimumab safety and mortality rates from global clinical trials of six immune-mediated inflammatory diseases. Ann Rheum Dis 2009; 68(12): 1863-1869.

222. Burmester GR, Mease PJ, Dijkmans BAC, Gordon KB, Lovell DJ, Kent JD et al. Adalimumab clinical trial safety in multiple indications and reduction in mortality in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2006; 54(9 Suppl S): S232.

223. Burr ML, Malaviya AP, Gaston JH, Carmichael AJ, Ostor AJK. Rituximab in rheumatoid arthritis following anti-TNF-associated tuberculosis. Rheumatology 2008; 47(5): 738-739.

224. Cabou C, Bagheri H, Cantagrel A, Mazieres B, Montastruc J-L. Retrospective analysis of adverse effects of infliximab in a hospital rheumatology service [Französisch]. Therapie 2003; 58(5): 457-462.

225. Cacace E, Anedda C, Ruggiero V, Fornasier D, Denotti A, Perpignano G. Etanercept in rheumatoid arthritis: long term anti-inflammatory efficacy in clinical practice. European Journal of Inflammation 2006; 4(3): 171-176.

226. Cairns AP, Duncan MKJ, Hinder AE, Taggart AJ. New onset systemic lupus erythematosus in a patient receiving etanercept for rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2002; 61(11): 1031-1032.

227. Cairns AP, Taggart AJ. Anti-tumour necrosis factor therapy for severe inflammatory arthritis: two years of experience in Northern Ireland. Ulster Med J 2002; 71(2): 101-105.

228. Calabrese LH, Zein N. Biologic agents and liver toxicity: an added concern or therapeutic opportunity? Nat Clin Pract Rheumatol 2007; 3(8): 422-423.

229. Callegari PE, Schaible TF, Boscia JA. Risk of serious infections and malignancies with anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis. JAMA 2006; 296(18): 2202.

230. Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JCW, Ehrenstein MR, Salden M, Bodman-Smith M et al. Serologic changes following B lymphocyte depletion therapy for rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2003; 48(8): 2146-2154.

231. Cambridge G, Stohl W, Leandro MJ, Migone TS, Hilbert DM, Edwards JCW. Circulating levels of B lymphocyte stimulator in patients with rheumatoid arthritis following rituximab treatment: relationships with B cell depletion, circulating antibodies, and clinical relapse. Arthritis Rheum 2006; 54(3): 723-732.

232. Camp NJ, Cox A, Di Giovine FS, McCabe D, Rich W, Duff GW. Evidence of a pharmacogenomic response to interleukin-l receptor antagonist in rheumatoid arthritis. Genes Immun 2005; 6(6): 467-471.

233. Campas-Moya C. Golimumab: a novel anti-TNF-α human monoclonal antibody for rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. Drugs Today (Barc) 2010; 46(1): 13-22.

234. Canas CA, Tobon GJ, Arango LG, Guarin N. Developing of granulomatous thyroiditis during etanercept therapy. Clin Rheumatol 2009; 28(Suppl 1): S17-S19.

235. Canete JD, Suarez B, Hernandez MV, Sanmarti R, Rego I, Celis R et al. Influence of variants of Fcγ receptors IIA and IIIA on the American College of Rheumatology and European League Against Rheumatism responses to anti-tumour necrosis factor α therapy in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2009; 68(10): 1547-1552.

236. Cannon GW, Holden WL, Juhaeri J, Dai W, Scarazzini L, Stang P. Adverse events with disease modifying antirheumatic drugs (DMARD): a cohort study of leflunomide compared with other DMARD. J Rheumatol 2004; 31(10): 1906-1911.

237. Caporali R, Bobbio-Pallavicini F, Atzeni F, Sakellariou G, Caprioli M, Montecucco C et al. Safety of tumor necrosis factor α blockers in hepatitis B virus occult carriers (hepatitis B surface antigen negative/anti-hepatitis B core antigen positive) with rheumatic diseases. Arthritis Care Res 2010; 62(6): 749-754.

238. Caporali R, Bobbio-Pallavicini F, Caprioli M, Scorletti E, Montecucco C. Diffuse skin reaction after changing the etanercept formulation. Clin Exp Rheumatol 2008; 26(6): 1165.

239. Capria A, De Nardo D, Baffetti FR, Barbini U, Violo A, Tondo T et al. Long-term anti-TNF-α treatments reverse the endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis: the biological coherence between synovial and endothelial inflammation. Int J Immunopathol Pharmacol 2010; 23(1): 255-262.

240. Capria A, De Nardo D, De Sanctis G, Simonelli AR, Kroegler B, Silvestri F et al. Endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis is improved by anti-tumor necrosis factorα treatment. European Journal of Inflammation 2004; 2(3): 113-118.

241. Capsoni F, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Minonzio F, Bonara P, Doria A et al. Effect of adalimumab on neutrophil function in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther 2005; 7(2): R250-R255.

242. Caramaschi P, Biasi D, Carletto A, Bambara LM. Orbital myositis in a rheumatoid arthritis patient during etanercept treatment. Clin Exp Rheumatol 2003; 21(1): 136-137.

243. Caramaschi P, Biasi D, Colombatti M, Pieropan S, Martinelli N, Carletto A et al. Anti-TNFα therapy in rheumatoid arthritis and autoimmunity. Rheumatol Int 2006; 26(3): 209-214.

244. Caramaschi P, Biasi D, Tonolli E, Pieropan S, Martinelli N, Carletto A et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptides in patients affected by rheumatoid arthritis before and after infliximab treatment. Rheumatol Int 2005; 26(1): 58-62.

245. Caramaschi P, Canestrini S, Biasi D, Carletto A, Scambi C, Scarperi A et al. Infliximab in aggressive and refractory rheumatoid arthritis: a pilot study [Italienisch]. Recenti Prog Med 2002; 93(1): 19-24.

246. Carbonell J, Badia X, Romero AR, Quesade EG, Laffon Roca A, Gonzalez Alvarez B et al. Development and validation of a satisfaction questionnaire in patients with rheumatoid arthritis [Spanisch]. Reumatologia Clinica 2006; 2(3): 137-145.

247. Cardillo C, Schinzari F, Mores N, Mettimano M, Melina D, Zoli A et al. Intravascular tumor necrosis factor α blockade reverses endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis. Clin Pharmacol Ther 2006; 80(3): 275-281.

248. Carlsen KM, Riis L, Madsen OR. Toxic hepatitis induced by infliximab in a patient with rheumatoid arthritis with no relapse after switching to etanercept. Clin Rheumatol 2009; 28(8): 1001-1003.

249. Carlson E, Rothfield N. Etanercept-induced lupus-like syndrome in a patient with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2003; 48(4): 1165-1166.

250. Catrina AI, Af Klint E, Ernestam S, Catrina S-B, Makrygiannakis D, Botusan IR et al. Anti-tumor necrosis factor therapy increases synovial osteoprotegerin expression in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2006; 54(1): 76-81.

251. Catrina AI, Lampa J, Ernestam S, af Klint E, Bratt J, Klareskog L et al. Anti-tumour necrosis factor (TNF)-α therapy (etanercept) down-regulates serum matrix metalloproteinase (MMP)-3 and MMP-1 in rheumatoid arthritis. Rheumatology 2002; 41(5): 484-489.

252. Catrina AI, Trollmo C, Af Klint E, Engstrom M, Lampa J, Hermansson Y et al. Evidence that anti-tumor necrosis factor therapy with both etanercept and infliximab induces apoptosis in macrophages, but not lymphocytes, in rheumatoid arthritis joints: extended report. Arthritis Rheum 2005; 52(1): 61-72.

253. Cauza E, Cauza K, Hanusch-Enserer U, Etemad M, Dunky A, Kostner K. Intravenous anti TNF-α antibody therapy leads to elevated triglyceride and reduced HDL-cholesterol levels in patients with rheumatoid and psoriatic arthritis. Wien Klin Wochenschr 2002; 114(23-24): 1004-1007.

254. Cavallasca JA, Caubet M, Helling CA, Tate GA. Cryptogenic organizing pneumonia (COP), as presentation of rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 2008; 29(1): 99-101.

255. Cavanagh J, Paterson C, McLean J, Pimlott S, McDonald M, Patterson J et al. Tumour necrosis factor blockade mediates altered serotonin transporter availability in rheumatoid arthritis: a clinical, proof-of-concept study. Ann Rheum Dis 2010; 69(6): 1251-1252.

256. Cavazzana I, Bobbio-Pallavicini F, Franceschini F, Bazzani C, Ceribelli A, Bravi E et al. Anti-TNF-α treatment in rheumatoid arthritis with anti-Ro/SSA antibodies: analysis of 17 cases among a cohort of 322 treated patients. Clin Exp Rheumatol 2007; 25(5): 676-683.

257. Cella D, Yount S, Sorensen M, Chartash E, Sengupta N, Grober J. Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale relative to other instrumentation in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2005; 32(5): 811-819.

258. Chadha T, Hernandez JE. Infliximab-related lupus and associated valvulitis: a case report and review of the literature. Arthritis Rheum 2006; 55(1): 163-166.

259. Chakravarty EF, Sanchez-Yamamoto D, Bush TM. The use of disease modifying antirheumatic drugs in women with rheumatoid arthritis of childbearing age: a survey of practice patterns and pregnancy outcomes. J Rheumatol 2003; 30(2): 241-246.

260. Chambers CD, Johnson DL, Jones KL. Pregnancy outcome in women exposed to adalimumab: the OTIS autoimmune diseases in pregnancy project. Arthritis Rheum 2006; 54(9 Suppl S): S251.

261. Chan ATY, Cleeve V, Daymond TJ. Necrotising fasciitis in a patient receiving infliximab for rheumatoid arthritis. Postgrad Med J 2002; 78(915): 47-48.

262. Chan CYS, Browning JC, Larsen F, Hsu S. Development of new-onset psoriasis in a patient receiving infliximab for treatment of rheumatoid arthritis. Dermatol Online J 2008; 14(9): 12.

263. Chan JKK, Kennett R, Smith G. Posterior interosseous nerve palsy in rheumatoid arthritis: case report and literature review. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2009; 62(12): e556-e560.

264. Chang DM, Chang SY, Yeh MK, Lai JH. The pharmacokinetics of interleukin-1 receptor antagonist in Chinese subjects with rheumatoid arthritis. Pharmacol Res 2004; 50(3): 371-376.

265. Charles PJ, Smeenk RJ, De Jong J, Feldmann M, Maini RN. Assessment of antibodies to double-stranded DNA induced in rheumatoid arthritis patients following treatment with infliximab, a monoclonal antibody to tumor necrosis factor α: findings in open-label and randomized placebo-controlled trials. Arthritis Rheum 2000; 43(11): 2383-2390.

266. Charpin C, Guis S, Colson P, Borentain P, Mattei JP, Alcaraz P et al. Safety of TNF-blocking agents in rheumatic patients with serology suggesting past hepatitis B state: results from a cohort of 21 patients. Arthritis Res Ther 2009; 11(6): R179.

267. Chatterjee S. Severe interstitial pneumonitis associated with infliximab therapy. Scand J Rheumatol 2004; 33(4): 276-277.

268. Chatzikyriakidou A, Georgiou I, Voulgari PV, Venetsanopoulou AI, Drosos AA. Combined tumour necrosis factor-α and tumour necrosis factor receptor genotypes could predict rheumatoid arthritis patients'response to anti-TNF-α therapy and explain controversies of studies based on a single polymorphism. Rheumatology 2007; 46(6): 1034-1035.

269. Chaves Y, Duarte G, Ben-Said B, Tebib J, Berard F, Nicolas JF. Alopecia areata universalis during treatment of rheumatoid arthritis with anti-TNF-α antibody (adalimumab). Dermatology 2008; 217(4): 380.

270. Chen DY, Shen GH, Hsieh TY, Hsieh CW, Lan JL. Effectiveness of the combination of a whole-blood interferon-γ assay and the tuberculin skin test in detecting latent tuberculosis infection in rheumatoid arthritis patients receiving adalimumab therapy. Arthritis Rheum 2008; 59(6): 800-806.

271. Chevillotte-Maillard H, Ornetti P, Mistrih R, Sidot C, Dupuis J, Dellas JA et al. Survival and safety of treatment with infliximab in the elderly population. Rheumatology 2005; 44(5): 695-696.

272. Chilton F, Collett RA. Treatment choices, preferences and decision-making by patients with rheumatoid arthritis. Musculoskeletal Care 2008; 6(1): 1-14.

273. Chin G, Luxton G, Harvey JM. Infliximab and nephrotic syndrome. Nephrol Dial Transplant 2005; 20(12): 2824-2826.

274. Chiou CF, Sherbourne CD, Cornelio I, Lubeck DP, Paulus HE, Dylan M et al. Development and validation of the revised Cedars-Sinai Health-Related Quality of Life for Rheumatoid Arthritis Instrument. Arthritis Care Res 2006; 55(6): 856-863.

275. Choi SW, Ahn JJ, Hwang YT, Koh SH, Cho SD. A case of tuberculous arthritis following the use of etanercept. Korean J Intern Med 2009; 24(4): 397-401.

276. Chopin F, Garnero P, Le Henanff A, Debiais F, Daragon A, Roux C et al. Long-term effects of infliximab on bone and cartilage turnover markers in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2008; 67(3): 353-357.

277. Chopra N, Kirschenbaum AE, Widman D. Mycobacterium marinum tenosynovitis in a patient on etanercept therapy for rheumatoid arthritis. J Clin Rheumatol 2002; 8(5): 265-268.

278. Choquette D, Bensen W, Khalil H, Sampalis J. Real-life effectiveness of infliximab in the treatment of rheumatoid arthritis: the Canadian experience. J Rheumatol 2010; 37(6 Suppl 2): 1283.

279. Choquette D, Bensen W, Khalil H, Sampalis J. Impact of disease duration on the outcome of RA patients treated with infliximab in Canada. J Rheumatol 2010; 37(6 Suppl 2): 1323-1324.

280. Choquette D, Raynauld JP, Sauvageau D, Haraoui B, Gyger G. Abatacept use in daily practice: report on early improvement after 3 months of utilisation in 50 patients from the Rhumadata database. J Rheumatol 2009; 36(11): 2591-2592.

281. Choquette D, Sauvageau D, Haraoui B, Raynauld JP. First rituximab course efficacy profile in clinical practice. J Rheumatol 2009; 36(11): 2567-2568.

282. Chou CT. The clinical application of etanercept in Chinese patients with rheumatic diseases. Mod Rheumatol 2006; 16(4): 206-213.

283. Choy EH. Two is better than one? Combination therapy in rheumatoid arthritis. Rheumatology 2004; 43(10): 1205-1207.

284. Choy EH. Selective modulation of T-cell co-stimulation: a novel mode of action for the treatment of rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2009; 27(3): 510-518.

285. Chung SJ, Kim JK, Park MC, Park YB, Lee SK. Reactivation of hepatitis B viral infection in inactive HBsAg carriers following anti-tumor necrosis factor-α therapy. J Rheumatol 2009; 36(11): 2416-2420.

286. Clemente RE. Demyelinating disease and cutaneous lymphocitic vasculitis after etanercept therapy in a patient with rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 2007; 36(3): 244-245.

287. Clunie G, Voules S, Watts R. Dose reduction of etanercept: can we treat more patients using a fixed budget? Rheumatology 2003; 42(4): 600-601.

288. Cobo Ibanez T, Yehia Tayel M, Balsa Criado A, Hernandez Sanz A, Martin Mola E. Safety and efficacy of leflunomide and infliximab versus methotrexate and infliximab combination therapy in rheumatoid arthritis. Rheumatology 2005; 44(11): 1467-1468.

289. Cocito D, Bergamasco B, Tavella A, Poglio F, Paolasso I, Costa P et al. Multifocal motor neuropathy during treatment with infliximab. J Peripher Nerv Syst 2005; 10(4): 386-387.

290. Coenen MJH, Toonen EJM, Scheffer H, Radstake TRDJ, Barrera P, Franke B. Pharmacogenetics of anti-TNF treatment in patients with rheumatoid arthritis. Pharmacogenomics 2007; 8(7): 761-773.

291. Cohen CD, Horster S, Sander CA, Bogner JR. Kaposi's sarcoma associated with tumour necrosis factor α neutralising therapy. Ann Rheum Dis 2003; 62(7): 684.

292. Cohen G, Courvoisier N, Cohen JD, Zaltni S, Sany J, Combe B. The efficiency of switching from infliximab to etanercept and vice-versa in patients with rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2005; 23(6): 795-800.

293. Cohen JD, Bournerias I, Buffard V, Paufler A, Chevalier X, Bagot M et al. Psoriasis induced by tumor necrosis factor-α antagonist therapy: a case series. J Rheumatol 2007; 34(2): 380-385.

294. Cohen JD, Zaltni S, Kaiser MJ, Bozonnat MC, Jorgensen C, Daures JP et al. Secondary addition of methotrexate to partial responders to etanercept alone is effective in severe rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2004; 63(2): 209-210.

295. Cole J, Busti A, Kazi S. The incidence of new onset congestive heart failure and heart failure exacerbation in Veteran's Affairs patients receiving tumor necrosis factor α antagonists. Rheumatol Int 2007; 27(4): 369-373.

296. Cole JC, Li T, Lin P, MacLean R, Wallenstein GV. Treatment impact on estimated medical expenditure and job loss likelihood in rheumatoid arthritis: re-examining quality of life outcomes from a randomized placebo-controlled clinical trial with abatacept. Rheumatology 2008; 47(7): 1044-1050.

297. Combe B. Switching between anti-TNFα agents: what is the evidence? Joint Bone Spine 2004; 71(3): 169-171.

298. Comby E, Tanaff P, Mariotte D, Costentin-Pignol V, Marcelli C, Ballet JJ. Evolution of antinuclear antibodies and clinical patterns in patients with active rheumatoid arthritis with longterm infliximab therapy. J Rheumatol 2006; 33(1): 24-30.

299. Conaghan PG, Quinn MA, O'Connor P, Wakefield RJ, Karim Z, Emery P. Can very high-dose anti-tumor necrosis factor blockade at onset of rheumatoid arthritis produce long-term remission? Arthritis Rheum 2002; 46(7): 1971-1972.

300. Conti F, Ceccarelli F, Priori R, Iagnocco A, Signore A, Valesini G. Intra-articular infliximab in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis with monoarthritis resistant to local glucocorticoids: clinical efficacy extended to patients on systemic anti-tumour necrosis factor α. Ann Rheum Dis 2008; 67(12): 1787-1790.

301. Conti F, Scrivo R, Spinelli FR, Truglia S, Magrini L, Di Franco M et al. Outcome in patients with rheumatoid arthritis switching TNF-α antagonists: a single center, observational study over an 8-year period. Clin Exp Rheumatol 2009; 27(3): 540-541.

302. Contini S, Raimondi G, Graziano P, Saltini C, Bocchino M. Difficult diagnosis of infliximab-related miliary tuberculosis. Monaldi Arch Chest Dis 2004; 61(2): 128-130.

303. Cook DA, Dimick JB, Gallagher DC. Etanercept in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 1999; 340(25): 2000.

304. Corrao S, Pistone G, Arnone S, Calvo L, Scaglione R, Licata G. Safety of etanercept therapy in rheumatoid patients undergoing surgery: preliminary report. Clin Rheumatol 2007; 26(9): 1513-1515.

305. Corrao S, Pistone G, Arnone S, Calvo L, Scaglione R, Licata G. Surgery during etanercept therapy in patients with rheumatoid arthritis: is it time to follow patient preferences? Intern Emerg Med 2008; 3(1): 73-75.

306. Corsi F, Previde P, Colombo F, Cellerino P, Donati M, Trabucchi E. Two cases of intestinal perforation in patients on anti-rheumatic treatment with etanercept. Clin Exp Rheumatol 2006; 24(1): 113.

307. Cortot AB, Cottin V, Miossec P, Fauchon E, Thivolet-Bejui F, Cordier JF. Improvement of refractory rheumatoid arthritis-associated constrictive bronchiolitis with etanercept. Respir Med 2005; 99(4): 511-514.

308. Costenbader KH, Glass R, Cui J, Shadick N. Risk of serious infections and malignancies with anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis. JAMA 2006; 296(18): 2201.

309. Courtney PA, Alderdice J, Whitehead EM. Comment on methotrexate pneumonitis after initiation of infliximab therapy for rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2003; 49(4): 617.

310. Coury F, Ferraro-Peyret C, Le Cam S, Guerin S, Tebib J, Sibilia J et al. Peripheral blood lymphocytes from patients with rheumatoid arthritis are differentially sensitive to apoptosis induced by anti-tumour necrosis factor-α therapy. Clin Exp Rheumatol 2008; 26(2): 234-239.

311. Crnkic M, Mansson B, Larsson L, Geborek P, Heinegard D, Saxne T. Serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP) decreases in rheumatoid arthritis patients treated with infliximab or etanercept. Arthritis Res Ther 2003; 5(4): R181-R185.

312. Croce A, Firuzi O, Altieri F, Eufemi M, Agostino R, Priori R et al. Effect of infliximab on the glycosylation of IgG of patients with rheumatoid arthritis. J Clin Lab Anal 2007; 21(5): 303-314.

313. Cuchacovich M, Catalan D, Wainstein E, Gatica H, Soto L, Aravena O et al. Basal anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) antibody levels and a decrease in anti-CCP titres are associated with clinical response to adalimumab in rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2008; 26(6): 1067-1073.

314. Cuchacovich M, Ferreira L, Aliste M, Soto L, Cuenca J, Cruzat A et al. Tumour necrosis factor-α (TNF-α) levels and influence of -308 TNF-α promoter polymorphism on the responsiveness to infliximab in patients with rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 2004; 33(4): 228-232.

315. Cuchacovich M, Soto L, Edwardes M, Gutierrez M, Llanos C, Pacheco D et al. Tumour necrosis factor (TNF)α -308 G/G promoter polymorphism and TNFα levels correlate with a better response to adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 2006; 35(6): 435-440.

316. Cuchacovich R, Espinoza CG, Virk Z, Espinoza LR. Biologic therapy (TNF-α antagonists)-induced psoriasis: a cytokine imbalance between TNF-α and IFN-α? J Clin Rheumatol 2008; 14(6): 353-356.

317. Cuchacovich R, Espinoza LR. Soluble TNF receptor treatment does not affect raised TGF beta levels in RA. Ann Rheum Dis 2002; 61(7): 667.

318. Cuchacovich R, Espinoza LR. Does TNF-α blockade play any role in cardiovascular risk among rheumatoid arthritis (RA) patients? Clin Rheumatol 2009; 28(10): 1217-1220.

319. Cui J, Saevarsdottir S, Thomson B, Padyukov L, Van der Helm-van Mil AHM, Nititham J et al. Rheumatoid arthritis risk allele PTPRC is also associated with response to anti-tumor necrosis factor α therapy. Arthritis Rheum 2010; 62(7): 1849-1861.

320. Cunnane G, Warnock M, Fye KH, Daikh DI. Accelerated nodulosis and vasculitis following etanercept therapy for rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2002; 47(4): 445-449.

321. Cursiefen C, Grunke M, Dechant C, Antoni C, Junemann A, Holbach LM. Multiple bilateral eyelid molluscum contagiosum lesions associated with TNFα-antibody and methotrexate therapy. Am J Ophthalmol 2002; 134(2): 270-271.

322. Curtis JR, Kramer JM, Martin C, Saag KG, Patkar N, Shatin D et al. Heart failure among younger rheumatoid arthritis and Crohn's patients exposed to TNF-α antagonists. Rheumatology 2007; 46(11): 1688-1693.

323. Curtis JR, Martin C, Saag KG, Patkar NM, Kramer J, Shatin D et al. Confirmation of administrative claims-identified opportunistic infections and other serious potential adverse events associated with tumor necrosis factor α antagonists and disease-modifying antirheumatic drugs. Arthritis Rheum 2007; 57(2): 343-346.

324. Curtis JR, Patkar N, Xie A, Martin C, Allison JJ, Saag M et al. Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor α antagonists. Arthritis Rheum 2007; 56(4): 1125-1133.

325. Curtis JR, Xi J, Patkar N, Xie A, Saag KG, Martin C. Drug-specific and time-dependent risks of bacterial infection among patients with rheumatoid arthritis who were exposed to tumor necrosis factor α antagonists. Arthritis Rheum 2007; 56(12): 4226-4227.

326. Cush J, Fox RI, Kavanaugh A, Kremer JM. Rheumatoid arthritis: current perspectives on DMARD therapy. Medical Crossfire 2003; 5(8): 27-45+48.

327. Cutolo M. The addition of adalimumab to methotrexate reduces rheumatoid arthritis activity in patients with longstanding disease. Clin Exp Rheumatol 2004; 22(2): 144.

328. Cypiene A, Laucevicius A, Venalis A, Ryliskyte L, Dadoniene J, Petrulioniene Z et al. Non-invasive assessment of arterial stiffness indices by applanation tonometry and pulse wave analysis in patients with rheumatoid arthritis treated with TNF-α blocker remicade (infliximab). Proc West Pharmacol Soc 2007; 50: 119-122.

329. Czajka S. Etanercept: TNF-α-blocker gegen Rheuma. Pharm Ztg 1999; 144(30): 28.

330. Dahlqvist SR, Engstrand S, Berglin E, Johnson O. Conversion towards an atherogenic lipid profile in rheumatoid arthritis patients during long-term infliximab therapy. Scand J Rheumatol 2006; 35(2): 107-111.

331. Dain L, Braun-Moscovici Y, Baum E, Nahir AM, Hoffer E. Modification of neutrophil function by plasma of rheumatoid arthritis patients treated with infliximab. Clin Exp Rheumatol 2006; 24(1): 38-44.

332. Daniel CL, Moreland LW. Infliximab: additional safety data from an open label study. J Rheumatol 2002; 29(4): 647-649.

333. Danko JR, Gilliland WR, Miller RS, Decker CF. Disseminated mycobacterium marinum infection in a patient with rheumatoid arthritis receiving infliximab therapy. Scand J Infect Dis 2009; 41(4): 252-255.

334. Dascalu C, Mrejen-Shakin K, Bandagi S. Adalimumab-induced acute pneumonitis in a patient with rheumatoid arthritis. J Clin Rheumatol 2010; 16(4): 172-174.

335. DaSilva V, Roux CH, Bernard E, Brocq O, Albert C, Chami H et al. Neuromeningeal tuberculosis in a patient with rheumatoid arthritis previously exposed to ineffective etanercept therapy and revealed by infliximab. J Rheumatol 2010; 37(2): 471.

336. Dass S, Rawstron AC, Vital EM, Henshaw K, McGonagle D, Emery P. Highly sensitive B cell analysis predicts response to rituximab therapy in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2008; 58(10): 2993-2999.

337. D'Auria F, Rovere-Querini P, Giazzon M, Ajello P, Baldissera E, Manfredi AA et al. Accumulation of plasma nucleosomes upon treatment with anti-tumour necrosis factor-α antibodies. J Intern Med 2004; 255(3): 409-418.

338. Davaine AC, Saraux A, Prigent S, Kupfer-Bessaguet I, Roswag D, Plantin P et al. Cutaneous events during treatment of chronic inflammatory joint disorders with anti-tumour necrosis factor α: a cross-sectional study. J Eur Acad Dermatol Venereol 2008; 22(12): 1471-1477.

339. Day R. Adverse reactions to TNF-α inhibitors in rheumatoid arthritis. Lancet 2002; 359(9306): 540-541.

340. Daza L, Martin-Jimenez R, De la Torre PX, Hernandez E, Murillo B. Improvement of ACTH response to insulin tolerance test in female patients with rheumatoid arthritis due to tumor necrosis factor inhibition. Eur J Endocrinol 2007; 157(1): 47-51.

341. De Bandt M, Sibilia J, Le Loet X, Prouzeau S, Fautrel B, Marcelli C et al. Systemic lupus erythematosus induced by anti-tumour necrosis factor α therapy: a French national survey. Arthritis Res Ther 2005; 7(3): R545-R551.

342. De Gannes GC, Ghoreishi M, Pope J, Russell A, Bell D, Adams S et al. Psoriasis and pustular dermatitis triggered by TNF-α inhibitors in patients with rheumatologic conditions. Arch Dermatol 2007; 143(2): 223-231.

343. De Miguel S, Jover JA, Vadillo C, Judez E, Loza E, Fernandez-Gutierrez B. B cell activation in rheumatoid arthritis patients under infliximab treatment. Clin Exp Rheumatol 2003; 21(6): 726-732.

344. De Rosa FG, Shaz D, Campagna AC, Dellaripa PE, Khettry U, Craven DE. Invasive pulmonary aspergillosis soon after therapy with infliximab, a tumor necrosis factor-α-neutralizing antibody: a possible healthcare-associated case? Infect Control Hosp Epidemiol 2003; 24(7): 477-482.

345. De Rycke L, Baeten D, Foell D, Kruithof E, Veys EM, Roth J et al. Differential expression and response to anti-TNFα treatment of infiltrating versus resident tissue macrophage subsets in autoimmune arthritis. J Pathol 2005; 206(1): 17-27.

346. De Rycke L, Baeten D, Kruithof E, Van den Bosch F, Veys EM, De Keyser F. Infliximab, but not etanercept, induces IgM anti-double-stranded DNA autoantibodies as main antinuclear reactivity: biologic and clinical implications in autoimmune arthritis. Arthritis Rheum 2005; 52(7): 2192-2201.

347. De Rycke L, Kruithof E, Van Damme N, Hoffman IEA, Van den Bossche N, Van den Bosch F et al. Antinuclear antibodies following infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis or spondylarthropathy. Arthritis Rheum 2003; 48(4): 1015-1023.

348. De Rycke L, Verhelst X, Kruithof E, Van den Bosch F, Hoffman IEA, Veys EM et al. Rheumatoid factor, but not anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, is modulated by infliximab treatment in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2005; 64(2): 299-302.

349. De Stefano R, Frati E, Volpi N, Galeazzi M. Sensory-motor axonal multineuropathy during etanercept therapy for rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2009; 27(2): 381.

350. De Vita S, Zaja F, Sacco S, De Candia A, Fanin R, Ferraccioli G. Efficacy of selective B cell blockade in the treatment of rheumatoid arthritis: evidence for a pathogenetic role of B cells. Arthritis Rheum 2002; 46(8): 2029-2033.

351. Debandt M, Vittecoq O, Descamps V, Le Loet X, Meyer O. Anti-TNF-α-induced systemic lupus syndrome. Clin Rheumatol 2003; 22(1): 56-61.

352. Deighton C. Therapy: what should we do after the failure of a first anti-TNF? Nat Rev Rheumatol 2009; 5(11): 596-597.

353. Dejaco C, Duftner C, Klotz W, Schirmer M, Herold M. Antibodies against mutated citrullinated vimentin fail to predict anti-TNFα treatment response in rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 2009; 38(1): 66-67.

354. Dejaco C, Duftner C, Klotz W, Schirmer M, Herold M. Third generation anti-cyclic citrullinated peptide antibodies do not predict anti-TNF-α treatment response in rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 2010; 30(4): 451-454.

355. Del Porto F, Aloe L, Lagana B, Triaca V, Nofroni I, D'Amelio R. Nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor levels in patients with rheumatoid arthritis treated with TNF-α blockers. Ann N Y Acad Sci 2006; 1069: 438-443.

356. Del Porto F, Lagana B, Lai S, Nofroni I, Tinti F, Vitale M et al. Response to anti-tumour necrosis factor α blockade is associated with reduction of carotid intima-media thickness in patients with active rheumatoid arthritis. Rheumatology 2007; 46(7): 1111-1115.

357. Del Pozo Ruiz JJ, Ortega Valin L, Perez Sandoval T, Martin Sanchez V, De Urbina Gonzalez OJ, Gutierrez Gutierrez E. Biological therapy and health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis. European Journal of Clinical Pharmacy 2009; 11(6): 368-370,372-375.

358. Den Broeder AA, Assmann KJM, Van Riel PLCM, Wetzels JFM. Nephrotic syndrome as a complication of anti-TNFα in a patient with rheumatoid arthritis. Neth J Med 2003; 61(4): 137-141.

359. Den Broeder AA, Creemers MCW, Fransen J, De Jong E, De Rooij DJR, Wymenga A et al. Risk factors for surgical site infections and other complications in elective surgery in patients with rheumatoid arthritis with special attention for anti-tumor necrosis factor: a large retrospective study. J Rheumatol 2007; 34(4): 689-695.

360. Den Broeder AA, Creemers MCW, Van Gestel AM, Van Riel PLCM. Dose titration using the Disease Activity Score (DAS 28) in rheumatoid arthritis patients treated with anti-TNF-α. Rheumatology 2002; 41(6): 638-642.

361. Den Broeder AA, De Jong E, Franssen MJAM, Jeurissen MEC, Flendrie M, Van den Hoogen FHJ. Observational study on efficacy, safety and drug-survival of anakinra in RA patients in clinical practice. Ann Rheum Dis 2005; 64(Suppl 3): 413.

362. Den Broeder AA, De Jong E, Franssen MJAM, Jeurissen MEC, Flendrie M, Van den Hoogen FHJ. Observational study on efficacy, safety, and drug survival of anakinra in rheumatoid arthritis patients in clinical practice. Ann Rheum Dis 2006; 65(6): 760-762.

363. Den Broeder AA, Joosten LAB, Saxne T, Heinegard D, Fenner H, Miltenburg AMM et al. Long term anti-tumour necrosis factor α monotherapy in rheumatoid arthritis: effect on radiological course and prognostic value of markers of cartilage turnover and endothelial activation. Ann Rheum Dis 2002; 61(4): 311-318.

364. Den Broeder AA, Wanten GJA, Oyen WJG, Naber T, Van Riel PLCM, Barrera P. Neutrophil migration and production of reactive oxygen species during treatment with a fully human anti-tumor necrosis factor-α monoclonal antibody in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2003; 30(2): 232-237.

365. Dentener MA, Wouters EFM. Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2006; 355(19): 2047-2048.

366. Deodhar A, Allen E, Daoud K, Wahba I. Vasculitis secondary to staphylococcal Protein A immunoadsorption (Prosorba column) treatment in rheumatoid arthritis. Semin Arthritis Rheum 2002; 32(1): 3-9.

367. Derdemezis CS, Filippatos TD, Voulgari PV, Tselepis AD, Drosos AA, Kiortsis DN. Effects of a 6-month infliximab treatment on plasma levels of leptin and adiponectin in patients with rheumatoid arthritis. Fundam Clin Pharmacol 2009; 23(5): 595-600.

368. Derot G, Marini-Portugal A, Maitre B, Claudepierre P. Marked regression of pulmonary rheumatoid nodules under etanercept therapy. J Rheumatol 2009; 36(2): 437-439.

369. Desai D, Goldbach-Mansky R, Milner JD, Rabin RL, Hull K, Pucino F et al. Anaphylactic reaction to anakinra in a rheumatoid arthritis patient intolerant to multiple nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Pharmacother 2009; 43(5): 967-972.

370. Devos SA, Van den Bossche N, De Vos M, Naeyaert JM. Adverse skin reactions to anti-TNF-α monoclonal antibody therapy. Dermatology 2003; 206(4): 388-390.

371. Dhaille F, Viseux V, Caudron A, Dadban A, Tribout C, Boumier P et al. Cutaneous sarcoidosis occurring during anti-TNF-α treatment: report of two cases. Dermatology 2010; 220(3): 234-237.

372. Di Comite G, Marinosci A, Di Matteo P, Manfredi A, Rovere-Querini P, Baldissera E et al. Neuroendocrine modulation induced by selective blockade of TNF-α in rheumatoid arthritis. Ann N Y Acad Sci 2006; 1069: 428-437.

373. Di Poi E, Perin A, Morassi MP, Del Frate M, Ferraccioli GF, De Vita S. Switching to etanercept in patients with rheumatoid arthritis with no response to infliximab. Clin Exp Rheumatol 2007; 25(1): 85-87.

374. Dias EM, Lukas C, Landewe R, Fatenejad S, Van der Heijde D. Reliability and sensitivity to change of the Simple Erosion Narrowing Score compared with the Sharp-van der Heijde method for scoring radiographs in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2008; 67(3): 375-379.

375. Diaz F, Urkijo JC, Mendoza F, De la Viuda JM, Blanco M, Unzurrunzaga A et al. Mycobacterium chelonae infection associated with adalimumab therapy. Scand J Rheumatol 2008; 37(2): 159-160.

376. Diaz-Tome C, Vidal S, Geli C, Llobet JM, Canto E, Perez E et al. Rituximab effect on T cell populations of peripheral blood from rheumatoid arthritis patients. Arthritis Rheum 2008; 58(9 Suppl S): S300.

377. Dimakou K, Papaioannides D, Latsi P, Katsimboula S, Korantzopoulos P, Orphanidou D. Disseminated tuberculosis complicating anti-TNF-α treatment. Int J Clin Pract 2004; 58(11): 1052-1055.

378. Diri E, Tello W, Ratnoff WD, Nugent K. Infliximab-induced SLE-like syndrome involving the lung and pleura. Lupus 2007; 16(9): 764-766.

379. Disla E, Quayum B, Cuppari GG, Pancorbo R. Successful use of etanercept in a patient with pyoderma gangrenosum complicating rheumatoid arthritis. J Clin Rheumatol 2004; 10(1): 50-52.

380. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Galloway J, Ustianowski A et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). Ann Rheum Dis 2010; 69(3): 522-528.

381. Dixon WG, Watson K, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DPM. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. Arthritis Rheum 2006; 54(8): 2368-2376.

382. Dohn UM, Ostergaard M, Bird P, Boonen A, Johansen JS, Moller JM et al. Tendency towards erosive regression on magnetic resonance imaging at 12 months in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab. Ann Rheum Dis 2009; 68(6): 1072-1073.

383. Dohn UM, Skjodt H, Hetland ML, Vestergaard A, Moller JM, Knudsen LS et al. No erosive progression revealed by MRI in rheumatoid arthritis patients treated with etanercept, even in patients with persistent MRI and clinical signsof joint inflammation. Clin Rheumatol 2007; 26(11): 1857-1861.

384. Dombrecht EJ, Aerts NE, Schuerwegh AJ, Hagendorens MM, Ebo DG, Van Offel JF et al. Influence of anti-tumor necrosis factor therapy (Adalimumab) on regulatory T cells and dendritic cells in rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2006; 24(1): 31-37.

385. Doraiswamy VA. Nocardia infection with adalimumab in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2008; 35(3): 542-543.

386. Dore RK, Mathews S, Schechtman J, Surbeck W, Mandel D, Patel A et al. The immunogenicity, safety, and efficacy of etanercept liquid administered once weekly in patients with rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2007; 25(1): 40-46.

387. Dorner T, Kinnman N, Tak PP. Targeting B cells in immune-mediated inflammatory disease: a comprehensive review of mechanisms of action and identification of biomarkers. Pharmacol Ther 2010; 125(3): 464-475.

388. Dougados M. Rituximab in rheumatoid arthritis: a viewpoint by Maxime Dougados. BioDrugs 2007; 21(5): 342.

389. Dougados M, Lafosse C, Le Bars M, Koncz T, Schmidely N, Van Riel P et al. Prediction of patient satisfaction with treatment in RA using different techniques to assess disease activity: insights from the abatacept database in inadequate responders to anti-TNF therapy. Arthritis Rheum 2008; 58(9 Suppl S): S756.

390. Dougados M, Schmidely N, Le Bars M, Lafosse C, Becker J, Van Riel P et al. Evaluation of the clinical relevance of different techniques used to report disease activity in clinical trials in patients with rheumatoid arthritis (RA): experience from the abatacept database. Ann Rheum Dis 2007; 66(Suppl 2): 429-430.

391. Dougados M, Schmidely N, Le Bars M, Lafosse C, Schiff M, Smolen JS et al. Evaluation of different methods used to assess disease activity in rheumatoid arthritis: analyses of abatacept clinical trial data. Ann Rheum Dis 2009; 68(4): 484-489.

392. Douglas K, Bowman SJ. How many patients are eligible for anti-TNF therapy in the UK? Rheumatology 2001; 40(12): 1416.

393. Doulton TWR, Tucker B, Reardon J, Velasco N. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated necrotizing crescentic glomerulonephritis in a patient receiving treatment with etanercept for severe rheumatoid arthritis. Clin Nephrol 2004; 62(3): 234-238.

394. Driver CB, Weisman MH. Is rituximab a safe and effective treatment for patients with active RA, irrespective of methotrexate treatment? Nat Clin Pract Rheumatol 2006; 2(8): 408-409.

395. Drynda S, Kuhne C, Kekow J. Soluble tumour necrosis factor receptor treatment does not affect raised transforming growth factor beta levels in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2002; 61(3): 254-256.

396. Du Pan SM, Dehler S, Ciurea A, Ziswiler HR, Gabay C, Finckh A. Comparison of drug retention rates and causes of drug discontinuation between anti-tumor necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2009; 61(5): 560-568.

397. Dubey S, Kerrigan N, Mills K, Scott DG. Bronchospasm associated with anti-TNF treatment. Clin Rheumatol 2009; 28(8): 989-992.

398. Ducharme J, Pelletier C, Zacharias R. The safety of infliximab infusions in the community setting. Can J Gastroenterol 2010; 24(5): 307-311.

399. Duclos M, Gossec L, Ruyssen-Witrand A, Salliot C, Luc M, Guignard S et al. Retention rates of tumor necrosis factor blockers in daily practice in 770 rheumatic patients. J Rheumatol 2006; 33(12): 2433-2438.

400. Ducoulombier V, Solau E, Coquerelle P, Houvenagel E, Siame JL, Desprez X et al. Long-term results of infliximab therapy in rheumatoid arthritis: experience acquired by the North-Pas-de-Calais hospital network. Joint Bone Spine 2007; 74(1): 56-59.

401. Duffy TN, Genta M, Moll S, Martin PY, Gabay C. Henoch Schonlein purpura following etanercept treatment of rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2006; 24(2 Suppl 41): S106.

402. Duftner C, Dejaco C, Larcher H, Schirmer M, Herold M. Biologicals in rheumatology: Austrian experiences from a rheumatic outpatient clinic. Rheumatol Int 2008; 29(1): 69-73.

403. Durez P, Van den Bosch F, Corluy L, Veys EM, De Clerck L, Peretz A et al. A dose adjustment in patients with rheumatoid arthritis not optimally responding to a standard dose of infliximab of 3 mg/kg every 8 weeks can be effective: a Belgian prospective study. Rheumatology 2005; 44(4): 465-468.

404. Dweik M, Baethge BA, Duarte AG. Coccidioidomycosis pneumonia in a nonendemic area associated with infliximab. South Med J 2007; 100(5): 517-518.

405. Dwivedi RC, Dhindsa N, Krokhin OV, Cortens J, Wilkins JA, El-Gabalawy HS. The effects of infliximab therapy on the serum proteome of rheumatoid arthritis patients. Arthritis Res Ther 2009; 11(2): R32.

406. Ebell M, Kripke C. Adalimumab for rheumatoid arthritis? Am Fam Physician 2006; 73(3): 435-436.

407. Eberhardt K, Sandqvist G, Geborek P. Hand function tests are important and sensitive tools for assessment of treatment response in patients with rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 2008; 37(2): 109-112.

408. Ecker-Schlipf B. Rheumatoide Arthritis: Methotrexat plus Etanercept wirksamer als Monotherapie. Med Monatsschr Pharm 2009; 32(8): 317-318.

409. Edrees AF, Misra SN, Abdou NI. Anti-tumor necrosis factor (TNF) therapy in rheumatoid arthritis: correlation of TNF-α serum level with clinical response and benefit from changing dose or frequency of infliximab infusions. Clin Exp Rheumatol 2005; 23(4): 469-474.

410. Edwards JC, Cambridge G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes. Rheumatology 2001; 40(2): 205-211.

411. Edwards JCW, Leandro MJ, Cambridge G. B lymphocyte depletion in rheumatoid arthritis: targeting of CD20. Curr Dir Autoimmun 2005; 8: 175-192.

412. Edwards KR, Mowad CM, Tyler WB. Worsening injection site reactions with continued use of etanercept. J Drugs Dermatol 2003; 2(2): 184-187.

413. Edwards MH, Leak AM. Pericardial effusions on anti-TNF therapy for rheumatoid arthritis: a drug side effect or uncontrolled systemic disease? Rheumatology 2009; 48(3): 316-317.

414. Efde MN, Houtman PM, Spoorenberg JPL, Jansen TLTA. Tonsillar tuberculosis in a rheumatoid arthritis patient receiving anti-TNFα (adalimumab) treatment. Neth J Med 2005; 63(3): 112-114.

415. Egnatios G, Warthan MM, Pariser R, Hood AF. Pustular psoriasis following treatment of rheumatoid arthritis with TNF-α inhibitors. J Drugs Dermatol 2008; 7(10): 975-977.

416. Eisenberg R. Update on rituximab. Ann Rheum Dis 2005; 64(Suppl 4): iv55-iv57.

417. Eklund KK, Peltomaa R, Leirisalo-Repo M. Occurrence of pulmonary thromboembolism during infliximab therapy. Clin Exp Rheumatol 2003; 21(5): 679.

418. El Miedany Y, Youssef SS, El Gaafary M. Short-term outcome after anti-tumor necrosis factor-α therapy in rheumatoid arthritis: do we need to revise our assessment criteria? J Rheumatol 2006; 33(3): 490-496.

419. Elkayam O, Burke M, Vardinon N, Zakut V, Yitzhak RB, Paran D et al. Autoantibodies profile of rheumatoid arthritis patients during treatment with infliximab. Autoimmunity 2005; 38(2): 155-160.

420. Elkayam O, Caspi D. Infliximab induced lupus in patients with rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2004; 22(4): 502-503.

421. Elkayam O, Hawkins PN, Lachmann H, Yaron M, Caspi D. Rapid and complete resolution of proteinuria due to renal amyloidosis in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab. Arthritis Rheum 2002; 46(10): 2571-2573.

422. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, Long-Fox A, Charles P, Bijl H et al. Repeated therapy with monoclonal antibody to tumour necrosis factor α (cA2) in patients with rheumatoid arthritis. Lancet 1994; 344(8930): 1125-1127.

423. Elyousfi AA, Leiter JRS, Goytan MJ, Robinson DB. Mycobacterium heckeshornense lumbar spondylodiskitis in a patient with rheumatoid arthritis receiving etanercept treatment. J Rheumatol 2009; 36(9): 2130-2131.

424. Emery P. Rituximab in rheumatoid arthritis: a viewpoint by Paul Emery. BioDrugs 2007; 21(5): 342.

425. Emery P, Olszynski W, Mease P. Retreatment with rituximab (RTX) based on a treatment to target (TT) approach provides better disease control than treatment as needed (PRN) in patients with rheumatoid arthritis (RA). J Rheumatol 2010; 37(6 Suppl 2): 1302-1303.

426. Epstein WV. Treatment of rheumatoid arthritis with a tumor necrosis factor receptor-Fc fusion protein. N Engl J Med 1997; 337(21): 1559-1560.

427. Eriksson C, Engstrand S, Sundqvist KG, Rantapaa-Dahlqvist S. Autoantibody formation in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF α. Ann Rheum Dis 2005; 64(3): 403-407.

428. Ernestam S, Af Klint E, Catrina AI, Sundberg E, Engstrom M, Klareskog L et al. Synovial expression of IL-15 in rheumatoid arthritis is not influenced by blockade of tumour necrosis factor. Arthritis Res Ther 2006; 8(1): R18.

429. Ernestam S, Hafstrom I, Werner S, Carlstrom K, Tengstrand B. Increased DHEAS levels in patients with rheumatoid arthritis after treatment with tumor necrosis factor antagonists: evidence for improved adrenal function. J Rheumatol 2007; 34(7): 1451-1458.

430. Ernst D, Bange FC, Rana A, Baerlecken N, Puls F, Schmidt RE et al. Tuberkulosereaktivierung mit Mycobacterium-bovis-Infektion der Mundschleimhaut unter Immunsuppression. Dtsch Med Wochenschr 2010; 135(23): 1179-1181.

431. Escalante A, Del Rincon I. Etanercept in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 1999; 340(25): 2000.

432. Esser AC, Abril A, Fayne S, Doyle JA. Acute development of multiple keratoacanthomas and squamous cell carcinomas after treatment with infliximab. J Am Acad Dermatol 2004; 50(5 Suppl): S75-S77.

433. Etemad L, Yu EB, Wanke LA. Dose adjustment over time of etanercept and infliximab in patients with rheumatoid arthritis. Manag Care Interface 2005; 18(4): 21-27.

434. Exarchou SA, Voulgari PV, Markatseli TE, Zioga A, Drosos AA. Immune-mediated skin lesions in patients treated with anti-tumour necrosis factor α inhibitors. Scand J Rheumatol 2009; 38(5): 328-331.

435. Eyigor S, Karapolat H, Kirazli Y. Efficacy of etanercept and complete decongestive physical therapy in bilateral lower-limb lymphoedema associated with rheumatoid arthritis: a case report. Adv Ther 2008; 25(1): 23-28.

436. Fabre S, Dupuy AM, Dossat N, Guisset C, Cohen JD, Cristol JP et al. Protein biochip array technology for cytokine profiling predicts etanercept responsiveness in rheumatoid arthritis. Clin Exp Immunol 2008; 153(2): 188-195.

437. Fabre S, Gibert C, Lechiche C, Dereure J, Jorgensen C, Sany J. Visceral leishmaniasis infection in a rheumatoid arthritis patient treated with infliximab. Clin Exp Rheumatol 2005; 23(6): 891-892.

438. Fabre S, Gibert C, Lechiche C, Jorgensen C, Sany J. Primary cutaneous Nocardia otitidiscaviarum infection in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab. J Rheumatol 2005; 32(12): 2432-2433.

439. Fabre S, Guisset C, Tatem L, Dossat N, Dupuy AM, Cohen JD et al. Protein biochip array technology to monitor rituximab in rheumatoid arthritis. Clin Exp Immunol 2009; 155(3): 395-402.

440. Falgarone G, Duclos M, Boissier MC. TNFα antagonists in rheumatoid arthritis patients seen in everyday practice. Joint Bone Spine 2007; 74(6): 523-526.

441. Familian A, Voskuyl AE, Van Mierlo GJ, Heijst HA, Twisk JWR, Dijkmans BAC et al. Infliximab treatment reduces complement activation in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2005; 64(7): 1003-1008.

442. Farah M, Al Rashidi A, Owen DA, Yoshida EM, Reid GD. Granulomatous hepatitis associated with etanercept therapy. J Rheumatol 2008; 35(2): 349-351.

443. Farahani P, Levine M, Gaebel K, Wang ECY, Khalidi N. Community-based evaluation of etanercept in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2006; 33(4): 665-670.

444. Favalli EG, Desiati F, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Caporali R, Pallavicini FB et al. Serious infections during anti-TNFα treatment in rheumatoid arthritis patients. Autoimmun Rev 2009; 8(3): 266-273.

445. Favalli EG, Marchesoni A, Colombo GL, Sinigaglia L. Pattern of use, economic burden and vial optimization of infliximab for rheumatoid arthritis in Italy. Clin Exp Rheumatol 2008; 26(1): 45-51.

446. Favalli EG, Sinigaglia L, Varenna M, Arnoldi C. Drug-induced lupus following treatment with infliximab in rheumatoid arthritis. Lupus 2002; 11(11): 753-755.

447. Favero M, Raffeiner B, Cecchin D, Schiavon F. Septic arthritis caused by Rothia dentocariosa in a patient with rheumatoid arthritis receiving etanercept therapy. J Rheumatol 2009; 36(12): 2846-2847.

448. Fee DB, Kasarskis EJ. Myasthenia gravis associated with etanercept therapy. Muscle Nerve 2009; 39(6): 866-870.

449. Feltelius N, Fored CM, Blomqvist P, Bertilsson L, Geborek P, Jacobsson LT et al. Results from a nationwide postmarketing cohort study of patients in Sweden treated with etanercept. Ann Rheum Dis 2005; 64(2): 246-252.

450. Fernandez-Castro M, Andreu JL, Munoz P, Silva L. Sepsis of a prosthetic joint and biological therapies. Rheumatology 2005; 44(8): 1076-1077.

451. Fernandez-Nebro A, Irigoyen MV, Urena I, Belmonte-Lopez MA, Coret V, Jimenez-Nunez FG et al. Effectiveness, predictive response factors, and safety of anti-tumor necrosis factor (TNF) therapies in anti-TNF-naive rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2007; 34(12): 2334-2342.

452. Ferraccioli G, Mecchia F, Di Poi E, Fabris M. Anticardiolipin antibodies in rheumatoid patients treated with etanercept or conventional combination therapy: direct and indirect evidence for a possible association with infections. Ann Rheum Dis 2002; 61(4): 358-361.

453. Ferraccioli GF, Assaloni R, Di Poi E, Gremese E, De Marchi G, Fabris M. Rescue of combination therapy failures using infliximab, while maintaining the combination or monotherapy with methotrexate: results of an open trial. Rheumatology 2002; 41(10): 1109-1112.

454. Ferraccioli GF, Di Poi E. Etanercept in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 1999; 340(25): 2000-2001.

455. Ferraccioli GF, Gremese E. Autoantibodies and thrombophilia in RA: TNFα and TNFα blockers. Ann Rheum Dis 2004; 63(6): 613-615.

456. Ferraro-Peyret C, Coury F, Tebib JG, Bienvenu J, Fabien N. Infliximab therapy in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis-induced specific antinuclear and antiphospholipid autoantibodies without autoimmune clinical manifestations: a two-year prospective study. Arthritis Res Ther 2004; 6(6): R535-R543.

457. Feuchtenberger M, Kneitz C, Roll P, Kleinert S, Tony HP. Sustained remission after combination therapy with rituximab and etanercept in two patients with rheumatoid arthritis after TNF failure: case report. Open Rheumatol J 2009; 3: 9-13.

458. Figueiredo IT, Morel J, Sany J, Combe B. Maintenance and tolerability of infliximab in a cohort of 152 patients with rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2008; 26(1): 18-23.

459. Filippucci E, Iagnocco A, Salaffi F, Cerioni A, Valesini G, Grassi W. Power Doppler sonography monitoring of synovial perfusion at the wrist joints in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. Ann Rheum Dis 2006; 65(11): 1433-1437.

460. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, Kyburz D, Moller B, Dehler S et al. B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents. Arthritis Rheum 2007; 56(5): 1417-1423.

461. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, Moller B, Walker UA, Courvoisier D et al. Which subgroup of patients with rheumatoid arthritis benefits from switching to rituximab versus alternative anti-tumour necrosis factor (TNF) agents after previous failure of an anti-TNF agent? Ann Rheum Dis 2010; 69(2): 387-393.

462. Finckh A, Dudler J, Wermelinger F, Ciurea A, Kyburz D, Gabay C et al. Influence of anti-infliximab antibodies and residual infliximab concentrations on the occurrence of acquired drug resistance to infliximab in rheumatoid arthritis patients. Joint Bone Spine 2010; 77(4): 313-318.

463. Finckh A, Simard JF, Duryea J, Liang MH, Huang J, Daneel S et al. The effectiveness of anti-tumor necrosis factor therapy in preventing progressive radiographic joint damage in rheumatoid arthritis: a population-based study. Arthritis Rheum 2006; 54(1): 54-59.

464. Fiocco U, Ferro F, Vezzu M, Cozzi L, Checchetto C, Sfriso P et al. Rheumatoid and psoriatic knee synovitis: clinical, grey scale, and power Doppler ultrasound assessment of the response to etanercept. Ann Rheum Dis 2005; 64(6): 899-905.

465. Fischer HD. Adalimumab in rheumatology. In: Weinberg JM, Buchholz R (Ed). TNF-Alpha inhibitors. Basel: Birkhäuser; 2006. S. 101-105.

466. Fisher BAC, Keat A. Should we be using intraarticular tumor necrosis factor blockade in inflammatory monoarthritis? J Rheumatol 2006; 33(10): 1934-1935.

467. Fisher BAC, Taylor PC. Etanercept plus sulfasalazine: added value in rheumatoid arthritis? Nat Clin Pract Rheumatol 2007; 3(2): 70-71.

468. Fitzcharles MA, Clayton D, Menard HA. The use of infliximab in academic rheumatology practice: an audit of early clinical experience. J Rheumatol 2002; 29(12): 2525-2530.

469. Flagg SD, Meador R, Hsia E, Kitumnuaypong T, Schumacher HR Jr. Decreased pain and synovial inflammation after etanercept therapy in patients with reactive and undifferentiated arthritis: an open-label trial. Arthritis Care Res 2005; 53(4): 613-617.

470. Fleischmann R, Baumgartner SW, Weisman MH, Liu T, White B, Peloso P. Long term safety of etanercept in elderly subjects with rheumatic diseases. Ann Rheum Dis 2006; 65(3): 379-384.

471. Fleischmann R, Van Vollenhoven R, Udell J, Burmestee G, Luggen ME, Martin-Mola E et al. Infusion-associated events decrease with repeat courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2006; 54(9 Suppl S): S238.

472. Fleischmann R, Yocum D. Does safety make a difference in selecting the right TNF antagonist? Arthritis Res Ther 2004; 6(Suppl 2): S12-S18.

473. Fleischmann RM. Progressive multifocal leukoencephalopathy following rituximab treatment in a patient with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2009; 60(11): 3225-3228.

474. Fleischmann RM, Cohen SB, Moreland LW, Schiff M, Mease PJ, Smith DB et al. Methotrexate dosage reduction in patients with rheumatoid arthritis beginning therapy with infliximab: the Infliximab Rheumatoid Arthritis Methotrexate Tapering (iRAMT) trial. Curr Med Res Opin 2005; 21(8): 1181-1190.

475. Fleischmann RM, Tesser J, Schiff MH, Schechtman J, Burmester GR, Bennett R et al. Safety of extended treatment with anakinra in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2006; 65(8): 1006-1012.

476. Flendrie M, Creemers MCW, Van Riel PLCM. Titration of infliximab treatment in rheumatoid arthritis patients based on response patterns. Rheumatology 2007; 46(1): 146-149.

477. Flendrie M, Creemers MCW, Welsing PMJ, Den Broeder AA, Van Riel PLCM. Survival during treatment with tumour necrosis factor blocking agents in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2003; 62(Suppl 2): ii30-ii33.

478. Flendrie M, Creemers MCW, Welsing PMJ, Van den Hoogen FHJ, Van Riel PLCM. Drug-survival, effectiveness and safety of infliximab, adalimumab and etanercept in rheumatoid arthritis patients. Ann Rheum Dis 2006; 65(Suppl 2): 191.

479. Flendrie M, Creemers MCW, Welsing PMJ, Van Riel PLCM. The influence of previous and concomitant leflunomide on the efficacy and safety of infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis; a longitudinal observational study. Rheumatology 2005; 44(4): 472-478.

480. Fonollosa A, Segura A, Giralt J, Garcia-Arumi J. Tuberculous uveitis after treatment with etanercept. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2007; 245(9): 1397-1399.

481. Fonseca JE, Canhao H, Tavares NJ, Cruz M, Branco J, Queiroz MV. Persistent low grade synovitis without erosive progression in magnetic resonance imaging of rheumatoid arthritis patients treated with infliximab over 1 year. Clin Rheumatol 2009; 28(10): 1213-1216.

482. Fraenkel L, Bogardus ST, Concato J, Felson DT, Wittink DR. Patient preferences for treatment of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2004; 63(11): 1372-1378.

483. Freye R. Rheumatoide Arthritis: Anti-TNF-Nonresponder profitieren von Switch auf Abatacept. Krankenhauspharmazie 2009; 30(7): 383-384.

484. Freye R. Rheumatoide Arthritis und Morbus Bechterew: individuelle Dosisanpassung mit Infliximab. Krankenhauspharmazie 2009; 30(6): 328-329.

485. Fritz J, Galeczko EK, Schwenzer N, Fenchel M, Claussen CD, Carrino JA et al. Longitudinal changes in rheumatoid arthritis after rituximab administration assessed by quantitative anddynamic contrast-enhanced 3-T MR imaging: preliminary findings. Eur Radiol 2009; 19(9): 2217-2224.

486. Fuchs I, Avnon L, Freud T, Abu-Shakra M. Repeated tuberculin skin testing following therapy with TNF-α inhibitors. Clin Rheumatol 2009; 28(2): 167-172.

487. Fuerst M, Mohl H, Baumgartel K, Ruther W. Leflunomide increases the risk of early healing complications in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopedic surgery. Rheumatol Int 2006; 26(12): 1138-1142.

488. Fujikawa K, Kawakami A, Hayashi T, Iwamoto N, Kawashiri Sy, Aramaki T et al. Cutaneous vasculitis induced by TNF inhibitors: a report of three cases. Mod Rheumatol 2010; 20(1): 86-89.

489. Fujiwara H, Nishimoto N, Hamano Y, Asanuma N, Miki S, Kasayama S et al. Masked early symptoms of pneumonia in patients with rheumatoid arthritis during tocilizumab treatment: a report of two cases. Mod Rheumatol 2009; 19(1): 64-68.

490. Funahashi K, Koyano S, Miura T, Hagiwara T, Okuda K, Matsubara T. Efficacy of tocilizumab and evaluation of clinical remission as determined by CDAI and MMP-3 level. Mod Rheumatol 2009; 19(5): 507-512.

491. Fusconi M, Vannini A, Dall'Aglio AC, Pappas G, Bianchi FB, Zauli D. Etanercept and infliximab induce the same serological autoimmune modifications in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 2007; 28(1): 47-49.

492. Gabriel SE. Tumor necrosis factor inhibition: a part of the solution or a part of the problem of heart failure in rheumatoid arthritis? Arthritis Rheum 2008; 58(3): 637-640.

493. Gadadhar H, Hawkins S, Huffstutter JE, Panda M. Cutaneous mucormycosis complicating methotrexate, prednisone, and infliximab therapy. J Clin Rheumatol 2007; 13(6): 361-362.

494. Gajkowska-Wojcik B, Skura A, Wizner B. The quality of life of rheumatoid arthritis patients during one year combined treatment with methotrexate and infliximab (remicade) [Polnisch]. Reumatologia 2003; 41(2): 135-144.

495. Galaria NA, Werth VP, Schumacher HR. Leukocytoclastic vasculitis due to etanercept. J Rheumatol 2000; 27(8): 2041-2044.

496. Galarraga B, Belch JJF, Pullar T, Ogston S, Khan F. Clinical improvement in rheumatoid arthritis is associated with healthier microvascular function in patients who respond to antirheumatic therapy. J Rheumatol 2010; 37(3): 521-528.

497. Galarraga B, Khan F, Kumar P, Pullar T, Belch JJF. Etanercept improves inflammation-associated arterial stiffness in rheumatoid arthritis. Rheumatology 2009; 48(11): 1418-1423.

498. Galarza C, Valencia D, Tobon GJ, Zurita L, Mantilla RD, Pineda-Tamayo R et al. Should rituximab be considered as the first-choice treatment for severe autoimmune rheumatic diseases? Clin Rev Allergy Immunol 2008; 34(1): 124-128.

499. Galloway J, Dixon W, Mercer L, Watson K, Mark L, Hyrich K et al. The risk of serious infections in patients receiving anakinra for rheumatoid arthritis (RA): results from the BSR Biologics Register (BSRBR). Rheumatology 2010; 49(Suppl 1): i157-i158.

500. Galloway J, Hyrich K, Mercer L, Dixon W, Ustianowski A, Watson K et al. Risk of septic arthritis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the BSR biologics register (BSRBR). Rheumatology 2010; 49(Suppl 1): i21.

501. Ganeshan A, Quen L, Smith D. Occurrence of vesicocolic fistula with a use of etanercept: a cautionary tale. J Clin Rheumatol 2005; 11(5): 290-291.

502. Garber K. Make or break for costimulatory blockers. Nat Biotechnol 2004; 22(2): 145-147.

503. Garfield BE, Krahl T, Appel S, Cooper SM, Rincon M. Regulation of p38 MAP kinase in CD4+ lymphocytes by infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. Clin Immunol 2005; 116(2): 101-107.

504. Garnero P, Gineyts E, Christgau S, Finck B, Delmas PD. Association of baseline levels of urinary glucosyl-galactosyl-pyridinoline and type II collagen C-telopeptide with progression of joint destruction in patients with early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2002; 46(1): 21-30.

505. Garnero P, Tabassi NCB, Voorzanger-Rousselot N. Circulating dickkopf-1 and radiological progression in patients with early rheumatoid arthritis treated with etanercept. J Rheumatol 2008; 35(12): 2313-2315.

506. Gaulke R. Unterarmphlegmone unter Anakinra (Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist). Z Rheumatol 2003; 62(6): 566-569.

507. Gaylis NB, Needell SD, Rudensky D. Comparison of in-office magnetic resonance imaging versus conventional radiography in detecting changes in erosions after one year of infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol 2007; 17(4): 273-278.

508. Geborek P. Evaluation of effects and adverse effects of etanercept, infliximab, anakinra and leflunomide in clinical practice over a three year period. Ann Rheum Dis 2003; 62(Suppl 1): 23.

509. Geborek P, Bladstrom A, Turesson C, Gulfe A, Petersson IF, Saxne T et al. Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. Ann Rheum Dis 2005; 64(5): 699-703.

510. Geborek P, Crnkic M, Petersson IF, Saxne T. Etanercept, infliximab, and leflunomide in established rheumatoid arthritis: clinical experience using a structured follow up programme in southern Sweden. Ann Rheum Dis 2002; 61(9): 793-798.

511. Genant H. AIM extension study: abatacept (Orencia) and rheumatoid arthritis after five years. P T 2009; 34(8): 448.

512. Genant HK, Peterfy C, Westhovens R, Becker JP, Aranda R, Teng J et al. Abatacept sustains inhibition of radiographic progression over 2 years in rheumatoid arthritis (RA) patients with an inadequate response to methotrexate (MTX): results from the long-term extension (LTE) of the AIM trial. Ann Rheum Dis 2006; 65(Suppl 2): 57-58.

513. Genant HK, Peterfy CG, Westhovens R, Becker JC, Aranda R, Vratsanos G et al. Abatacept inhibits progression of structural damage in rheumatoid arthritis: results from the long-term extension of the AIM trial. Ann Rheum Dis 2008; 67(8): 1084-1089.

514. Gengenbacher M, Sebald HJ, Villiger PM, Hofstetter W, Seitz M. Infliximab inhibits bone resorption by circulating osteoclast precursor cells in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2008; 67(5): 620-624.

515. Genovese MC, Breedveld FC, Emery P, Cohen S, Keystone E, Matteson EL et al. Safety of biological therapies following rituximab treatment in rheumatoid arthritis patients. Ann Rheum Dis 2009; 68(12): 1894-1897.

516. Genovese MC, Breedveld FC, Emery P, Cohen SB, Keystone EC, Matteson EL et al. An assessment of the serious infection rate in rituximab-treated rheumatoid arthritis (RA) patients who subsequently received other biologic therapies: a follow-up from rituximab clinical trials. Rheumatology 2010; 49(Suppl 1): i4.

517. Genovese MC, Kremer JM. Treatment of rheumatoid arthritis with etanercept. Rheum Dis Clin North Am 2004; 30(2): 311-328.

518. Genta MS, Kardes H, Gabay C. Clinical evaluation of a cohort of patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-α in the community. Joint Bone Spine 2006; 73(1): 51-56.

519. Gentiletti J, Fava RA. Does vascular endothelial growth factor play a role in interleukin-6 receptor antagonist therapy for rheumatoid arthritis? Arthritis Rheum 2003; 48(6): 1471-1474.

520. Geraghty EM, Ristow B, Gordon SM, Aronowitz P. Overwhelming parasitemia with Plasmodium falciparum infection in a patient receiving infliximab therapy for rheumatoid arthritis. Clin Infect Dis 2007; 44(10): e82-e84.

521. Gerli R, Lunardi C, Bocci EB, Bobbio-Pallavicini F, Schillaci G, Caporali R et al. Anti-tumor necrosis factor-α response in rheumatoid arthritis is associated with an increase in serum soluble CD30. J Rheumatol 2008; 35(1): 14-19.

522. Gershon SK, Slifman NR, Braun MM. Opportunistic infections in patients treated with infliximab for Crohn's disease and rheumatoid arthritis. Gastroenterology 2002; 122(4 Suppl 1): A-470.

523. Gerster JC, Dudler J. Cellulitis caused by Capnocytophaga cynodegmi associated with etanercept treatment in a patient with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2004; 23(6): 570-571.

524. Giannelli G, Iannone F, Marinosci F, Covelli M, Lapadula G, Antonaci S. Infliximab therapy does not modify MMP-2 and MMP-9 serum concentrations in chronic arthritis. Clin Exp Rheumatol 2005; 23(6): 867-872.

525. Giannitti C, Benucci M, Caporali R, Manganelli S, Bellisai F, Sebastiani GD et al. Efficacy and safety of anti-TNF-α therapy combined with cyclosporine A in patients with rheumatoid arthritis and concomitant hepatitis C virus infection. Int J Immunopathol Pharmacol 2009; 22(2): 543-546.

526. Giardina AR, Accardo-Palumbo A, Ciccia F, Ferrante A, Principato A, Impastato R et al. Blocking TNF in vitro with infliximab determines the inhibition of expansion and interferon γ production of Vγ9/Vδ2 T lymphocytes from patients with active rheumatoid arthritis: a role in the susceptibility to tuberculosis? Reumatismo 2009; 61(1): 21-26.

527. Gibofsky A, Palmer WR, Goldman JA, Lautzenheiser RL, Markenson JA, Weaver A et al. Real-world utilization of DMARDs and biologics in rheumatoid arthritis: the RADIUS (Rheumatoid Arthritis Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug Intervention and Utilization Study) study. Curr Med Res Opin 2006; 22(1): 169-183.

528. Gibofsky A, Yazici Y. Treatment of rheumatoid arthritis: strategies for achieving optimal outcomes. Ann Rheum Dis 2010; 69(6): 941-942.

529. Gifre L, Ruiz-Esquide V, Xaubet A, Gomez-Puerta JA, Hernandez MV, Sanmarti R. Lung sarcoidosis induced by TNF antagonists in rheumatoid arthritis: a case presentation and a literature review [Spanisch]. Arch Bronconeumol 2010; 47(4): 208-212.

530. Gilaberte Y, Coscojuela C, Vazquez C, Rosello R, Vera J. Perforating folliculitis associated with tumour necrosis factor-α inhibitors administered for rheumatoid arthritis. Br J Dermatol 2007; 156(2): 368-371.

531. Gilbert TD Jr, Smith D, Ollendorf DA. Patterns of use, dosing, and economic impact of biologic agent use in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective cohort study. BMC Musculoskelet Disord 2004; 5(1): 36.

532. Giles JT, Bartlett SJ, Gelber AC, Nanda S, Fontaine K, Ruffing V et al. Tumor necrosis factor inhibitor therapy and risk of serious postoperative orthopedic infection in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2006; 55(2): 333-337.

533. Globe D, Mazonson P, Santas C, Murphy R, Cheng A, Huang X et al. Impact of etanercept treatment on absenteeism and productivity: the Work Loss and Productivity survey. American Health and Drug Benefits 2010; 3(3): 191-200.

534. Gluck T, Linde HJ, Scholmerich J, Muller-Ladner U, Fiehn C, Bohland P. Anti-tumor necrosis factor therapy and listeria monocytogenes infection: report of twocases. Arthritis Rheum 2002; 46(8): 2255-2257.

535. Godinho F, Godfrin B, El Mahou S, Navaux F, Zabraniecki L, Cantagrel A. Safety of leflunomide plus infliximab combination therapy in rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2004; 22(3): 328-330.

536. Goldman JA, Xia HA, White B, Paulus H. Evaluation of a modified ACR20 scoring system in patients with rheumatoid arthritis receiving treatment with etanercept. Ann Rheum Dis 2006; 65(12): 1649-1652.

537. Gomez-Puerta JA, Sanmarti R, Rodriguez-Cros JR, Canete JD. Etanercept is effective in patients with rheumatoid arthritis with no response to infliximab therapy. Ann Rheum Dis 2004; 63(7): 896.

538. Gomez-Reino JJ, Carmona L. Switching TNF antagonists in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four-year period. Arthritis Res Ther 2006; 8(1): R29.

539. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Angel Descalzo M. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. Arthritis Rheum 2007; 57(5): 756-761.

540. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. Arthritis Rheum 2003; 48(8): 2122-2127.

541. Gomez-Reino JJ, Pavelka K, Kekow J, Singh A, Freundlichs B, Chang D. The effect of adding etanercept to methotrexate and methotrexate to etanercept monotherapies on physical function and patient reported outcomes in ra patients: TEMPO trial extension results. Ann Rheum Dis 2006; 65(Suppl 2): 319.

542. Goncalves DP, Laurindo I, Scheinberg MA. The appearance of pustular psoriasis during antitumor necrosis factor therapy. J Clin Rheumatol 2006; 12(5): 262.

543. Gonnet-Gracia C, Barnetche T, Richez C, Blanco P, Dehais J, Schaeverbeke T. Anti-nuclear antibodies, anti-DNA and C4 complement evolution in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis treated with TNF-α blockers. Clin Exp Rheumatol 2008; 26(3): 401-407.

544. Gonzalez-Alvaro I, Ortiz AM, Tomero EG, Balsa A, Orte J, Laffon A et al. Baseline serum RANKL levels may serve to predict remission in rheumatoid arthritis patients treated with TNF antagonists. Ann Rheum Dis 2007; 66(12): 1675-1678.

545. Gonzalez-Gay MA, De Matias JM, Gonzalez-Juanatey C, Garcia-Porrua C, Sanchez-Andrade A, Martin J et al. Anti-tumor necrosis factor-α blockade improves insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2006; 24(1): 83-86.

546. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Unzueta MT, Berja A, Gonzalez-Juanatey C, Miranda-Filloy JA, Vazquez-Rodriguez TR et al. Anti-TNF-α therapy does not modulate leptin in patients with severe rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2009; 27(2): 222-228.

547. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Unzueta MT, Berja A, Vazquez-Rodriguez TR, Gonzalez-Juanatey C, De Matias JM et al. Anti-tumour necrosis factor α therapy modulates ghrelin in patients with severe rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2008; 67(11): 1644-1646.

548. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Unzueta MT, Berja A, Vazquez-Rodriguez TR, Miranda-Filloy JA, Gonzalez-Juanatey C et al. Short-term effect of anti-TNF-α therapy on nitric oxide production in patients with severe rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2009; 27(3): 452-458.

549. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Unzueta MT, De Matias JM, Gonzalez-Juanatey C, Garcia-Porrua C, Sanchez-Andrade A et al. Influence of anti-TNF-α infliximab therapy on adhesion molecules associated with atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2006; 24(4): 373-379.

550. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Unzueta MT, Gonzalez-Juanatey C, Miranda-Filloy JA, Vazquez-Rodriguez TR, De Matias JM et al. Anti-TNF-α therapy modulates resistin in patients with rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2008; 26(2): 311-316.

551. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, Miranda-Filloy JA, Llorca J. Insulin resistance in rheumatoid arthritis: the impact of the anti-TNF-α therapy. Ann N Y Acad Sci 2010; 1193(1): 153-159.

552. Gonzalez-Gay MA, Llorca J, Garcia-Unzueta MT, Gonzalez-Juanatey C, De Matias JM, Martin J et al. High-grade inflammation, circulating adiponectin concentrations and cardiovascular risk factors in severe rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2008; 26(4): 596-603.

553. Gonzalez-Gay MA, Vazquez-Rodriguez TR, Garcia-Unzueta MT, Berja A, Miranda-Filloy JA, de Matias JM et al. Visfatin is not associated with inflammation or metabolic syndrome in patients with severe rheumatoid arthritis undergoing anti-TNF-α therapy. Clin Exp Rheumatol 2010; 28(1): 56-62.

554. Gonzalez-Juanatey C, Gonzalez-Gay MA. Rheumatoid arthritis and anti-TNF-α therapy. Atherosclerosis 2005; 181(1): 209.

555. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Garcia-Porrua C, Martin J, Gonzalez-Gay MA. Effect of anti-tumor necrosis factor α therapy on the progression of subclinical atherosclerosis in severe rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2006; 55(1): 150-153.

556. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Sanchez-Andrade A, Garcia-Porrua C, Martin J, Gonzalez-Gay MA. Short-term adalimumab therapy improves endo-thelial function in patients with rheumatoid arthritis refractory to infliximab. Clin Exp Rheumatol 2006; 24(3): 309-312.

557. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Vazquez-Rodriguez TR, Diaz-Varela N, Garcia-Quiroga H, Gonzalez-Gay MA. Short-term improvement of endothelial function in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients refractory to tumor necrosis factor α blocker therapy. Arthritis Rheum 2008; 59(12): 1821-1824.

558. Gonzalez-Juanatey C, Testa A, Garcia-Castelo A, Garcia-Porrua C, Llorca J, Gonzalez-Gay MA. Active but transient improvement of endothelial function in rheumatoid arthritis patients undergoing long-term treatment with anti-tumor necrosis factor α antibody. Arthritis Rheum 2004; 51(3): 447-450.

559. Gonzalez-Lopez MA, Martinez-Taboada VM, Gonzalez-Vela MC, Blanco R, Fernandez-Llaca H, Rodriguez-Valverde V et al. Recall injection-site reactions associated with etanercept therapy: report of two new cases with immunohistochemical analysis. Clin Exp Dermatol 2007; 32(6): 672-674.

560. Gottenberg JE, Guillevin L, Lambotte O, Combe B, Allanore Y, Cantagrel A et al. Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. Ann Rheum Dis 2005; 64(6): 913-920.

561. Gottenberg JE, Ravaud P, Bardin T, Cacoub P, Cantagrel A, Combe B et al. Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the AutoImmunity and Rituximab Registry. Arthritis Rheum 2010; 62(9): 2625-2632.

562. Greenberg JD, Kishimoto M, Strand V, Cohen SB, Olenginski TP, Harrington T et al. Tumor necrosis factor antagonist responsiveness in a United States rheumatoid arthritis cohort. Am J Med 2008; 121(6): 532-538.

563. Greenwood MC, Rathi J, Hakim AJ, Scott DL, Doyle DV. Regression to the mean using the disease activity score in eligibility and response criteria for prescribing TNF-α inhibitors in adults with rheumatoid arthritis. Rheumatology 2007; 46(7): 1165-1167.

564. Grijalva CG, Chung CP, Arbogast PG, Stein CM, Mitchel EF Jr, Griffin MR. Assessment of adherence to and persistence on disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in patients with rheumatoid arthritis. Med Care 2007; 45(10 Suppl 2): S66-S76.

565. Grijalva CG, Kaltenbach L, Arbogast PG, Mitchel EF Jr, Griffin MR. Adherence to disease-modifying antirheumatic drugs and the effects of exposure misclassification on the risk of hospital admission. Arthritis Care Res 2010; 62(5): 730-734.

566. Grimsholm O, Rantapaa-Dahlqvist S, Dalen T, Forsgren S. BDNF in RA: downregulated in plasma following anti-TNF treatment but no correlation with inflammatory parameters. Clin Rheumatol 2008; 27(10): 1289-1297.

567. Grinblat B, Scheinberg M. Unexpected onset of psoriasis during infliximab treatment: comment on the article by Beuthien et al. Arthritis Rheum 2005; 52(4): 1333-1334.

568. Grisar J, Aletaha D, Steiner CW, Kapral T, Steiner S, Saemann M et al. Endothelial progenitor cells in active rheumatoid arthritis: effects of tumour necrosis factor and glucocorticoid therapy. Ann Rheum Dis 2007; 66(10): 1284-1288.

569. Gudbrandsdottir S, Bliddal H, Petri A, Terslev L, Danneskiold-Samsoe B, Bjornhart B et al. Plasma TNF binding capacity profiles during treatment with etanercept in rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 2004; 33(6): 385-388.

570. Guignard S, Gossec L, Bandinelli F, Dougados M. Comparison of the clinical characteristics of vasculitis occurring during anti-tumor necrosis factor treatment or not in rheumatoid arthritis patients: a systematic review of 2707 patients, 18 vasculitis. Clin Exp Rheumatol 2008; 26(3 Suppl 49): S23-S29.

571. Guillevin L, Mouthon L. Tumor necrosis factor-α blockade and the risk of vasculitis. J Rheumatol 2004; 31(10): 1885-1887.

572. Guis S, Balandraud N, Bouvenot J, Auger I, Toussirot E, Wendling D et al. Influence of -308 A/G polymorphism in the tumor necrosis factor α gene on etanercept treatment in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2007; 57(8): 1426-1430.

573. Gulfe A, Kristensen LE, Geborek P. Six and 12 weeks treatment response predicts continuation of tumor necrosis factor blockade in rheumatoid arthritis: an observational cohort study from southern Sweden. J Rheumatol 2009; 36(3): 517-521.

574. Gulfe A, Kristensen LE, Saxne T, Jacobsson LTH, Petersson IF, Geborek P. Rapid and sustained health utility gain in anti-tumour necrosis factor-treated inflammatory arthritis: observational data during 7 years in southern Sweden. Ann Rheum Dis 2010; 69(2): 352-357.

575. Gutierrez-Macias A, Lizarralde-Palacios E, Martinez-Odriozola P, Miguel-de la Villa F. Tuberculous peritonitis in a patient with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. Clin Rheumatol 2007; 26(3): 452-453.

576. Gwynne C, Dillon BR, Lawson T. Rheumatoid arthritis and bronchiectasis: treatment with rituximab. Rheumatology 2010; 49(Suppl 1): i89-i90.

577. Haerter G, Manfras BJ, De Jong-Hesse Y, Wilts H, Mertens T, Kern P et al. Cytomegalovirus retinitis in a patient treated with anti-tumor necrosis factor α antibody therapy for rheumatoid arthritis. Clin Infect Dis 2004; 39(9): e88-e94.

578. Hage CA, Wood KL, Winer-Muram HT, Wilson SJ, Sarosi G, Knox KS. Pulmonary cryptococcosis after initiation of anti-tumor necrosis factor-α therapy. Chest 2003; 124(6): 2395-2397.

579. Haggerty HG, Abbott MA, Reilly TP, DeVona DA, Gleason CR, Tay L et al. Evaluation of immunogenicity of the T cell costimulation modulator abatacept in patients treated for rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2007; 34(12): 2365-2373.

580. Hagiwara K, Sato T, Takagi-Kobayashi S, Hasegawa S, Shigihara N, Akiyama O. Acute exacerbation of preexisting interstitial lung disease after administration of etanercept for rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2007; 34(5): 1151-1154.

581. Hall HA, Zimmermann B. Evolution of dermatomyositis during therapy with a tumor necrosis factor α inhibitor. Arthritis Rheum 2006; 55(6): 982-984.

582. Hall S, Westhovens R, Dougados M, Moniz-Reed D, Becker JC, Teng J et al. Five years of treatment with abatacept maintains clinical remission, radiographic non-progression and normalisation of physical function. Intern Med J 2010; 40(Suppl 3): 15.

583. Hall SJL, Hickling P. Failure of etanercept to control extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis. J Clin Rheumatol 2007; 13(1): 54.

584. Halpern MT, Cifaldi MA, Kvien TK. Impact of adalimumab on work participation in rheumatoid arthritis: comparison of an open-label extension study and a registry-based control group. Ann Rheum Dis 2009; 68(6): 930-937.

585. Halvorsen EH, Haavardsholm EA, Pollmann S, Boonen A, Van der Heijde D, Kvien TK et al. Serum IgG antibodies to peptidylarginine deiminase 4 predict radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis treated with tumour necrosis factor-α blocking agents. Ann Rheum Dis 2009; 68(2): 249-252.

586. Hammer HB, Sveinsson M, Kongtorp AK, Kvien TK. A 78-joints ultrasonographic assessment is associated with clinical assessments and is highly responsive to improvement in a longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis starting adalimumab treatment. Ann Rheum Dis 2010; 69(7): 1349-1351.

587. Hansel S, Lassig G, Pistrosch F, Passauer J. Endothelial dysfunction in young patients with long-term rheumatoid arthritis and low disease activity. Atherosclerosis 2003; 170(1): 177-180.

588. Hansen KE, Cush J, Singhal A, Cooley DA, Cohen S, Patel SR et al. The safety and efficacy of leflunomide in combination with infliximab in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2004; 51(2): 228-232.

589. Hansen KE, Hildebrand JP, Genovese MC, Cush JJ, Patel S, Cooley DA et al. The efficacy of switching from etanercept to infliximab in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2004; 31(6): 1098-1102.

590. Harada K, Akai Y, Koyama S, Ikenaka Y, Saito Y. A case of autoimmune hepatitis exacerbated by the administration of etanercept in the patient with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2008; 27(8): 1063-1066.

591. Haraoui B, Cameron L, Ouellet M, White B. Anti-infliximab antibodies in patients with rheumatoid arthritis who require higher doses of infliximab to achieve or maintain a clinical response. J Rheumatol 2006; 33(1): 31-36.

592. Haraoui B, Keystone EC, Thorne JC, Pope JE, Chen I, Asare CG et al. Clinical outcomes of patients with rheumatoid arthritis after switching from infliximab to etanercept. J Rheumatol 2004; 31(12): 2356-2359.

593. Haraoui B, Westhovens R, Robles M, Nayiager S, Wollenhaupt J, Durez P et al. Disease remission is achieved within two years in over half of methotrexate naive patients with early erosive rheumatoid arthritis (RA) treated with abatacept plus MTX: results from the AGREE trial. J Rheumatol 2010; 37(6 Suppl 2): 1287-1288.

594. Haraoui P, Cividino AA, Keystone EC, Stewart JC, Guerette B. Efficacy and safety of adalimumab (Humira) in Canadian clinical practice: results from the CanAct trial. Ann Rheum Dis 2006; 65(Suppl 2): 320.

595. Haraoui P, Genant HK, Peterfy C, Westhovens R, Becker JC, Vratsanos G et al. Abatacept provides an increasing degree of inhibition of structural damage progression through 3 years in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate who remain on treatment. J Rheumatol 2009; 36(11): 2569.

596. Harle P, Sarzi-Puttini P, Cutolo M, Straub RH. No change of serum levels of leptin and adiponectin during anti-tumour necrosis factor antibody treatment with adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2006; 65(7): 970-971.

597. Harle P, Straub RH, Wiest R, Mayer A, Scholmerich J, Atzeni F et al. Increase of sympathetic outflow measured by neuropeptide Y and decrease of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis tone in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: another example of uncoupling of response systems. Ann Rheum Dis 2006; 65(1): 51-56.

598. Harley CR, Frytak JR, Tandon N. Treatment compliance and dosage administration among rheumatoid arthritis patients receiving infliximab, etanercept, or methotrexate. Am J Manag Care 2003; 9(6 Suppl): S136-S143.

599. Harney S, O'Shea FD, FitzGerald O. Peptostreptococcal pericarditis complicating anti-tumour necrosis factor α treatment in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2002; 61(7): 653-654.

600. Haroon M, Bond U, Phelan M. Sinusitis: a possible link with adalimumab. Clin Rheumatol 2008; 27(9): 1189-1190.

601. Harrison MJ, Dixon WG, Watson KD, King Y, Groves R, Hyrich KL et al. Rates of new-onset psoriasis in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-tumour necrosis factor α therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. Ann Rheum Dis 2009; 68(2): 209-215.

602. Hartmann U, Schmitt S, Reuss-Borst M. Leberwerterhöhung bei rheumatoider Arthritis: differenzialdiagnostische Überlegungen an einem Fallbeispiel. Z Rheumatol 2008; 67(5): 440-444.

603. Hashizume KH, Nishida KN, Nakahara RN, Kadota YK, Saito TS, Kanazawa TK et al. Prevention of elbow joint destruction by etanercept in patients with rheumatoid arthritis. Int J Rheum Dis 2010; 13(Suppl 1): 86.

604. Hau M, Kneitz C, Tony HP, Keberle M, Jahns R, Jenett M. High resolution ultrasound detects a decrease in pannus vascularisation of small finger joints in patients with rheumatoid arthritis receiving treatment with soluble tumour necrosis factor α receptor (etanercept). Ann Rheum Dis 2002; 61(1): 55-58.

605. Hecker M, Goertsches RH, Engelmann R, Thiesen HJ, Guthke R. Integrative modeling of transcriptional regulation in response to antirheumatic therapy. BMC Bioinformatics 2009; 10: 262.

606. Heiberg MS, Koldingsnes W, Mikkelsen K, Rodevand E, Kaufmann C, Mowinckel P et al. The comparative one-year performance of anti-tumor necrosis factor α drugs in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: results from a longitudinal, observational, multicenter study. Arthritis Rheum 2008; 59(2): 234-240.

607. Heiberg MS, Nordvag BY, Mikkelsen K, Rodevand E, Kaufmann C, Mowinckel P et al. The comparative effectiveness of tumor necrosis factor-blocking agents in patients with rheumatoid arthritis and patients with ankylosing spondylitis: a six-month, longitudinal, observational, multicenter study. Arthritis Rheum 2005; 52(8): 2506-2512.

608. Heiberg MS, Rodevand E, Mikkelsen K, Kaufmann C, Didriksen A, Mowinckel P et al. Adalimumab and methotrexate is more effective than adalimumab alone in patients with established rheumatoid arthritis: results from a 6-month longitudinal, observational, multicentre study. Ann Rheum Dis 2006; 65(10): 1379-1383.

609. Heinzl S. Tocilizumab bei rheumatoider Arthritis: Interleukin 6 als neues Target. Med Monatsschr Pharm 2008; 31(12): 450-453.

610. Heinzl S. Langzeitwirkung und -verträglichkeit bei Patienten mit rheumatoider Arthritis bestätigt. Med Monatsschr Pharm 2009; 32(9): 355-356.

611. Heinzl S. Erster lnterleukin-6-Rezeptorblocker zur Therapie der rheumatoiden Arthritis. Arzneimitteltherapie 2009; 27(5): 185-187.

612. Hellmann M, Jung N, Owczarczyk K, Hallek M, Rubbert A. Successful treatment of rheumatoid vasculitis-associated cutaneous ulcers using rituximab in two patients withrheumatoid arthritis. Rheumatology 2008; 47(6): 929-930.

613. Hellwig B. Rheumatoide Arthritis: Adalimumab; neuer Antikörper gegen TNF-α. Dtsch Apoth Ztg 2003; 143(38): 48-50.

614. Hellwig B. Therapie der rheumatoiden Arthritis: FDA-Zulassung fur Adalimumab (Humira) früher als erwartet. Dtsch Apoth Ztg 2003; 143(4): 40-41.

615. Hellwig B. Selektiver Kostimulations-Modulator: Abatacept zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis eingeführt. Dtsch Apoth Ztg 2007; 147(25): 34-36.

616. Henes JC, Richter C, Kanz L, Koetter I. B-cell depletion in patients with rheumatoid arthritis refractant to multiple TNF blockers and the interleukin 1 receptor-antagonist anakinra: good responses in an extreme negative selection. Rheumatol Int 2007; 28(1): 33-37.

617. Henes JC, Schedel J, Kanz L, Koetter I. Rituximab and concomitant leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 2010; 30(5): 709-712.

618. Hennum J, Nace J, Shammash E, Gertner E. Infliximab-associated pneumonitis in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2006; 33(9): 1917-1918.

619. Henrickson M, Reiff A. Prolonged efficacy of etanercept in refractory enthesitis-related arthritis. J Rheumatol 2004; 31(10): 2055-2061.

620. Hermann J, Mueller T, Fahrleitner A, Dimai HP. Early onset and effective inhibition of bone resorption in patients with rheumatoid arthritis treated with the tumour necrosis factor α antibody infliximab. Clin Exp Rheumatol 2003; 21(4): 473-476.

621. Hernandez MV, Nogues S, Ruiz-Esquide V, Alsina M, Canete JD, Sanmarti R. Development of alopecia areata after biological therapy with TNF-α blockers: description of a case and review of the literature. Clin Exp Rheumatol 2009; 27(5): 892-893.

622. Hetland ML, Christensen IJ, Tarp U, Dreyer L, Hansen A, Hansen IT et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. Arthritis Rheum 2010; 62(1): 22-32.

623. Hetland ML, Lindegaard HM, Hansen A, Podenphant J, Unkerskov J, Ringsdal VS et al. Do changes in prescription practice in patients with rheumatoid arthritis treated with biological agents affect treatment response and adherence to therapy? Results from the nationwide Danish DANBIO Registry. Ann Rheum Dis 2008; 67(7): 1023-1026.

624. Higashida J, Wun T, Schmidt S, Naguwa SM, Tuscano JM. Safety and efficacy of rituximab in patients with rheumatoid arthritis refractory to disease modifying antirheumatic drugs and anti-tumor necrosis factor-α treatment. J Rheumatol 2005; 32(11): 2109-2115.

625. Hirabayashi Y, Ishii T, Harigae H. Clinical efficacy of tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis in real clinical practice. Rheumatol Int 2010; 30(8): 1041-1048.

626. Hirano Y, Kojima T, Kanayama Y, Ishikawa H, Ishiguro N. A case of lung tuberculosis in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab after antituberculosis chemoprophylaxis with isoniazid. Mod Rheumatol 2009; 19(3): 323-328.

627. Hirano Y, Kojima T, Kanayama Y, Shioura T, Hayashi M, Kida D et al. Influences of anti-tumour necrosis factor agents on postoperative recovery in patients with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2010; 29(5): 495-500.

628. Hirao M, Hashimoto J, Tsuboi H, Nampei A, Nakahara H, Yoshio N et al. Laboratory and febrile features after joint surgery in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. Ann Rheum Dis 2009; 68(5): 654-657.

629. Hirche D, Rubbert A, Lunau L, Krieg T, Eming SA. Successful treatment of refractory rheumatoid arthritis-associated leg ulcerations with adalimumab. Br J Dermatol 2005; 152(5): 1062-1064.

630. Hirose W, Nishikawa K, Hirose M, Nanki T, Sugimoto H. Response of early active rheumatoid arthritis to tumor necrosis factor inhibitors: evaluation by magnetic resonance imaging. Mod Rheumatol 2009; 19(1): 20-26.

631. Hjardem E, Ostergaard M, Podenphant J, Tarp U, Andersen LS, Bing J et al. Do rheumatoid arthritis patients in clinical practice benefit from switching from infliximab to a second tumor necrosis factor α inhibitor? Ann Rheum Dis 2007; 66(9): 1184-1189.

632. Hochman D, Wolff B. Risk of serious infections and malignancies with anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis. JAMA 2006; 296(18): 2203.

633. Hooper DR, Tarnopolsky MA, Baker SK. Lewis-Sumner syndrome associated with infliximab therapy in rheumatoid arthritis. Muscle Nerve 2008; 38(4): 1318-1325.

634. Hor BTY, Vasoo S, Koh ET. The use of anti-tumour necrosis factor-α therapies for rheumatoid arthritis in Singapore. APLAR Journal of Rheumatology 2006; 9(2): 157-160.

635. Horikoshi M, Ito S, Ishikawa M, Umeda N, Kondo Y, Tsuboi H et al. Efficacy of mizoribine pulse therapy in patients with rheumatoid arthritis who show a reduced or insufficient response to infliximab. Mod Rheumatol 2009; 19(3): 229-234.

636. Hosaka K, Ryu J, Saitoh S, Ishii T, Kuroda K, Shimizu K. The combined effects of anti-TNFα antibody and IL-1 receptor antagonist in human rheumatoid arthritis synovial membrane. Cytokine 2005; 32(6): 263-269.

637. Houtman PM, Jansen TL, Blanken R. Anaphylactic reaction in a patient with rheumatoid arthritis: a rare side effect of methotrexate with etanercept as a provoking factor? J Clin Rheumatol 2006; 12(6): 321-322.

638. Hoving JL, Bartelds GM, Sluiter JK, Sadiraj K, Groot I, Lems WF et al. Perceived work ability, quality of life, and fatigue in patients with rheumatoid arthritis after a 6-month course of TNF inhibitors: prospective intervention study and partial economic evaluation. Scand J Rheumatol 2009; 38(4): 246-250.

639. Hrycaj P, Korczowska I, Lacki JK. Severe Parkinson's disease in rheumatoid arthritis patient treated with infliximab. Rheumatology 2003; 42(5): 702-703.

640. Hu S, Cohen D, Murphy G, Mody E, Qureshi AA. Interstitial granulomatous dermatitis in a patient with rheumatoid arthritis on etanercept. Cutis 2008; 81(4): 336-338.

641. Huang F, Wang L, Zhang J, Deng X, Guo J, Zhang Y. Risk of tuberculosis in a Chinese registry of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis for tumour necrosis factor-α antagonists. APLAR Journal of Rheumatology 2006; 9(2): 170-174.

642. Huang X, Gu NY, Fox KM, Harrison DJ, Globe D. Comparison of methods for measuring dose escalation of the subcutaneous TNF antagonists for rheumatoid arthritis patients treated in routine clinical practice. Curr Med Res Opin 2010; 26(7): 1637-1645.

643. Hubscher O, Re R, Iotti R. Pulmonary rheumatoid nodules in an etanercept-treated patient. Arthritis Rheum 2003; 48(7): 2077-2078.

644. Hueber W, Tomooka BH, Batliwalla F, Li W, Monach PA, Tibshirani RJ et al. Blood autoantibody and cytokine profiles predict response to anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther 2009; 11(3): R76.

645. Huggett MT, Armstrong R. Adalimumab-associated pulmonary fibrosis. Rheumatology 2006; 45(10): 1312-1313.

646. Huggett MT, Armstrong R. Adalimumab-associated pulmonary fibrosis: reply. Rheumatology 2007; 46(8): 1379-1380.

647. Hurlimann D, Forster A, Noll G, Enseleit F, Chenevard R, Distler O et al. Anti-tumor necrosis factor-α treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. Circulation 2002; 106(17): 2184-2187.

648. Hyrich K, Symmons D, Watson K, Silman A. Baseline comorbidity levels in biologic and standard DMARD treated patients with rheumatoid arthritis: results from a national patient register. Ann Rheum Dis 2006; 65(7): 895-898.

649. Hyrich KL, Lunt M, Dixon WG, Watson KD, Symmons DPM. Effects of switching between anti-TNF therapies on HAQ response in patients who do not respond to their first anti-TNF drug. Rheumatology 2008; 47(7): 1000-1005.

650. Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DPM, Silman AJ. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor α agent to a second anti-tumor necrosis factor α agent in patients with rheumatoid arthritis: results from a large UK national cohort study. Arthritis Rheum 2007; 56(1): 13-20.

651. Hyrich KL, Silman AJ. Anti-tumor necrosis factor-α agents for rheumatoid arthritis: assessing longterm safety. J Rheumatol 2006; 33(5): 831-833.

652. Hyrich KL, Symmons DPM, Watson KD, Silman AJ. Comparison of the response to infliximab or etanercept monotherapy with the response to cotherapy with methotrexate or another disease-modifying antirheumatic drug in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. Arthritis Rheum 2006; 54(6): 1786-1794.

653. Hyrich KL, Watson KD, Silman AJ, Symmons DPM. Predictors of response to anti-TNF-α therapy among patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. Rheumatology 2006; 45(12): 1558-1565.

654. Iagnocco A, Filippucci E, Perella C, Ceccarelli F, Cassara E, Alessandri C et al. Clinical and ultrasonographic monitoring of response to adalimumab treatment in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2008; 35(1): 35-40.

655. Iagnocco A, Perella C, Ceccarelli F, Tripodo E, Alessandri C, Magrini L et al. Ultrasonographic assessment of the response to etanercept treatment in patients with rheumatoid arthritis [Italienisch]. Reumatismo 2006; 58(3): 233-238.

656. Iagnocco A, Perella C, Naredo E, Meenagh G, Ceccarelli F, Tripodo E et al. Etanercept in the treatment of rheumatoid arthritis: clinical follow-up over one year by ultrasonography. Clin Rheumatol 2008; 27(4): 491-496.

657. Iannone F, Trotta F, Montecucco C, Giacomelli R, Galeazzi M, Matucci-Cerinic M et al. Etanercept maintains the clinical benefit achieved by infliximab in patients with rheumatoid arthritis who discontinued infliximab because of side effects. Ann Rheum Dis 2007; 66(2): 249-252.

658. Ichikawa T, Kageyama Y, Kobayashi H, Kato N, Tsujimura K, Koide Y. Etanercept treatment reduces the serum levels of interleukin-15 and interferon-γ inducible protein-10 in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 2010; 30(6): 725-730.

659. Iizuka M, Watanabe S. Disseminated tuberculosis after anti-TNFα treatment. Lancet 2007; 370(9587): 564.

660. Iking-Konert C. Aktive rheumatoide Arthritis: vielversprechende Daten zu Tocilizumab. Aktuelle Rheumatologie 2008; 33(3): 132.

661. Iking-Konert C. Aktive rheumatoide Arthritis: Tocilizumab hilft. Dtsch Med Wochenschr 2008; 133(18): 938.

662. Iking-Konert C. Rheumatoide Arthritis: Tocilizumab hemmt radiologische Progression. Aktuelle Rheumatologie 2008; 33(1): 6-9.

663. Ikonomidis I, Andreadou I, Dasou P, Tzortzis S, Lekakis J, Paraskevaidis I et al. Inhibition of interleukin-1 activity is related with reduced apoptosis and improved speckle tracking myocardial deformation in patients with rheumatoid arthritis. Review of Clinical Pharmacology and Pharmacokinetics 2010; 24(2): 146.

664. Ikonomidis I, Tzortzis S, Lekakis J, Paraskevaidis I, Andreadou I, Nikolaou M et al. Lowering interleukin-1 activity with anakinra improves myocardial deformation in rheumatoid arthritis. Heart 2009; 95(18): 1502-1507.

665. Iliopoulos A, Psathakis K, Aslanidis S, Skagias L, Sfikakis PP. Tuberculosis and granuloma formation in patients receiving anti-TNF therapy. Int J Tuberc Lung Dis 2006; 10(5): 588-590.

666. Imaizumi K, Sugishita M, Usui M, Kawabe T, Hashimoto N, Hasegawa Y. Pulmonary infectious complications associated with anti-TNFα therapy (infliximab) for rheumatoid arthritis. Intern Med 2006; 45(10): 685-688.

667. Inanc N, Direskeneli H. Serious infections under treatment with TNF-α antagonists compared to traditional DMARDs in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 2006; 27(1): 67-71.

668. Ingegnoli F, Fantini F, Favalli EG, Soldi A, Griffini S, Galbiati V et al. Inflammatory and prothrombotic biomarkers in patients with rheumatoid arthritis: effects of tumor necrosis factor-α blockade. J Autoimmun 2008; 31(2): 175-179.

669. Ingegnoli F, Fantini F, Griffini S, Soldi A, Meroni PL, Cugno M. Anti-tumor necrosis factor α therapy normalizes fibrinolysis impairment in patients with active rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2010; 28(2): 254-257.

670. Inoue KI, Takano H, Yanagisawa R, Yoshikawa T. Effects of tumor necrosis factor-α inhibitors on lung lesions with rheumatoid arthritis. Chest 2003; 124(1): 413-414.

671. Irace C, Mancuso G, Fiaschi E, Madia A, Sesti G, Gnasso A. Effect of anti TNFα therapy on arterial diameter and wall shear stress and HDL cholesterol. Atherosclerosis 2004; 177(1): 113-118.

672. Ishiguro T, Takayanagi N, Kurashima K, Matsushita A, Harasawa K, Yoneda K et al. Development of sarcoidosis during etanercept therapy. Intern Med 2008; 47(11): 1021-1025.

673. Ishikawa Y, Yukawa N, Ohmura K, Hosono Y, Imura Y, Kawabata D et al. Etanercept-induced anti-Jo-1-antibody-positive polymyositis in a patient with rheumatoid arthritis: a case report and review of the literature. Clin Rheumatol 2010; 29(5): 563-566.

674. Iwamoto N, Kawakami A, Fujikawa K, Aramaki T, Kawashiri SY, Tamai M et al. Prediction of DAS 28-ESR remission at 6 months by baseline variables in patients with rheumatoid arthritis treated with etanercept in Japanese population. Mod Rheumatol 2009; 19(5): 488-492.

675. Jacobsson LTH, Turesson C, Gulfe A, Kapetanovic MC, Petersson IF, Saxne T et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2005; 32(7): 1213-1218.

676. Jain A, Kiriakidis S, Brennan F, Sandison A, Paleolog E, Nanchahal J. Targeting rheumatoid tenosynovial angiogenesis with cytokine inhibitors. Clin Orthop 2006; 446: 268-277.

677. James M, Cleland L. COMET results are not stellar. Lancet 2008; 372(9652): 1807-1808.

678. Jarand J, Zochodne DW, Martin LO, Voll C. Neurological complications of infliximab. J Rheumatol 2006; 33(5): 1018-1020.

679. Jarrett SJ, Cunnane G, Conaghan PG, Bingham SJ, Buch MH, Quinn MA et al. Anti-tumor necrosis factor-α therapy-induced vasculitis: case series. J Rheumatol 2003; 30(10): 2287-2291.

680. Jimenez FG, Colmenero JD, Irigoyen MV. Reactivation of brucellosis after treatment with infliximab in a patient with rheumatoid arthritis. J Infect 2005; 50(4): 370-371.

681. Jin T, Bokarewa M, Amu S, Tarkowski A. Impact of short-term therapies with biologics on prothrombotic biomarkers in rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2009; 27(3): 491-494.

682. Jinno S, Pulido S, Pien BC. First reported United States case of Legionella pneumophila serogroup 1 pneumonia in a patient receiving anti-tumor necrosis factor-α therapy. Hawaii Med J 2009; 68(5): 109-112.

683. Jit M, Henderson B, Stevens M, Seymour RM. TNF-α neutralization in cytokine-driven diseases: a mathematical model to account for therapeutic success in rheumatoid arthritis but therapeutic failure in systemic inflammatory response syndrome. Rheumatology 2005; 44(3): 323-331.

684. Johnson J, Wang MY. Interlukin-6 receptor inhibitor tocilizumab: a new treatment option in rheumatoid arthritis? Neurosurgery 2008; 63(2): N8.

685. Jois RN, Masding A, Somerville M, Gaffney K, Scott DGI. Rituximab therapy in patients with resistant rheumatoid arthritis: real-life experience. Rheumatology 2007; 46(6): 980-982.

686. Jonsdottir T, Forslid J, Van Vollenhoven A, Harju A, Brannemark S, Klareskog L et al. Treatment with tumour necrosis factor α antagonists in patients with rheumatoid arthritis induces anticardiolipin antibodies. Ann Rheum Dis 2004; 63(9): 1075-1078.

687. Josefina M, Ana CJ, Ariel V, Silvio AA. Development of pseudogout during etanercept treatment. J Clin Rheumatol 2007; 13(3): 177.

688. Josse S, Klemmer N, Moreno-Swirc S, Goeb V, Lequerre T, Vittecoq O. Infliximab induced skin and pulmonary sarcoidosis in a rheumatoid arthritis patient. Joint Bone Spine 2009; 76(6): 718-719.

689. Juillard-Condat B, Constantin A, Cambon-Thomsen A, Bourrel R, Taboulet F. Impact of etanercept on the costs of rheumatoid arthritis (RA): results from a French observational study. Joint Bone Spine 2008; 75(1): 25-28.

690. Julia A, Barcelo M, Erra A, Palacio C, Marsal S. Identification of candidate genes for rituximab response in rheumatoid arthritis patients by microarray expression profiling in blood cells. Pharmacogenomics 2009; 10(10): 1697-1708.

691. Julia A, Erra A, Palacio C, Tomas C, Sans X, Barcelo P et al. An eight-gene blood expression profile predicts the response to infliximab in rheumatoid arthritis. PLoS ONE 2009; 4(10): e7556.

692. Jung N, Owczarczyk K, Hellmann M, Lehmann C, Fatkenheuer G, Hallek M et al. Efficacy and safety of rituximab in a patient with active rheumatoid arthritis and chronic disseminated pulmonary aspergillosis and history of tuberculosis. Rheumatology 2008; 47(6): 932-933.

693. Jungmayr P. Rheumatoide Arthritis: neues Therapiekonzept mit TNF-Rezeptor Etanercept. Dtsch Apoth Ztg 1999; 139(32): 24.

694. Jungmayr P. Rheumatoide Arthritis: IL-6-Hemmung mit Tocilizumab unterbricht die Entzündung. Dtsch Apoth Ztg 2007; 147(32): 41-42.

695. Justice EA, Khan SY, Logan S, Jobanputra P. Disseminated cutaneous Herpes Simplex virus-1 in a woman with rheumatoid arthritis receiving Infliximab: a case report. J Med Case Reports 2008; 2: 282.

696. Kageyama Y, Kobayashi H, Kato N, Shimazu M. Etanercept reduces the serum levels of macrophage chemotactic protein-1 in patients with rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol 2009; 19(4): 372-378.

697. Kageyama Y, Takahashi M, Ichikawa T, Torikai E, Nagano A. Reduction of oxidative stress marker levels by anti-TNF-α antibody, infliximab, in patients with rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2008; 26(1): 73-80.

698. Kageyama Y, Takahashi M, Nagafusa T, Torikai E, Nagano A. Etanercept reduces the oxidative stress marker levels in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 2008; 28(3): 245-251.

699. Kageyama Y, Takahashi M, Torikai E, Suzuki M, Ichikawa T, Nagafusa T et al. Treatment with anti-TNF-α antibody infliximab reduces serum IL-15 levels in patients with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2007; 26(4): 505-509.

700. Kageyama Y, Torikai E, Nagano A. Anti-tumor necrosis factor-α antibody treatment reduces serum CXCL16 levels in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 2007; 27(5): 467-472.

701. Kaiser MJ, Bozonnat MC, Jorgensen C, Daures JP, Sany J. Effect of etanercept on tenosynovitis and nodules in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2002; 46(2): 559-560.

702. Kalden JR, Nusslein HG, Wollenhaupt J, Burmester GR, Kruger K, Antoni C. Combination treatment with infliximab and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis: safety and efficacy in an open-label clinical trial. Clin Exp Rheumatol 2008; 26(5): 834-840.

703. Kalyoncu U, Karadag O, Akdogan A, Kisacik B, Erman M, Erguven S et al. Pneumocystis carinii pneumonia in a rheumatoid arthritis patient treated with adalimumab. Scand J Infect Dis 2007; 39(5): 475-478.

704. Kamal KM, Madhavan SS, Hornsby JAA, Miller LA, Kavookjian J, Scott V. Use of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a national survey of practicing United States rheumatologists. Joint Bone Spine 2006; 73(6): 718-724.

705. Kameda H, Sekiguchi N, Nagasawa H, Amano K, Takei H, Suzuki K et al. Development and validation of handy rheumatoid activity score with 38 joints (HRAS38) in rheumatoid arthritis patients receiving infliximab. Mod Rheumatol 2006; 16(6): 381-388.

706. Kameda T, Dobashi H, Kittaka K, Susaki K, Hosomi N, Deguchi K et al. A case of rheumatoid arthritis complicated by demyelination in both cerebral cortex and spinal cord during etanercept therapy. Mod Rheumatol 2008; 18(4): 399-402.

707. Kamishima T, Sagawa A, Tanimura K, Shimizu M, Matsuhashi M, Shinohara M et al. Semi-quantitative analysis of rheumatoid finger joint synovitis using power Doppler ultrasonography: when to perform follow-up study after treatment consisting mainly of antitumor necrosis factor α agent. Skeletal Radiol 2010; 39(5): 457-465.

708. Kanbe K, Inoue K, Inoue Y, Suzuki Y. Histological analysis of synovium in cases of effect attenuation associated with infliximab therapy in rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2008; 27(6): 777-781.

709. Kanbe K, Inoue K, Inoue Y, Suzuki Y. Histological changes in bone marrow after treatment of infliximab for rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2008; 27(4): 497-501.

710. Kang CP, Lee KW, Yoo DH, Kang C, Bae SC. The influence of a polymorphism at position -857 of the tumour necrosis factor α gene on clinical response to etanercept therapy in rheumatoid arthritis. Rheumatology 2005; 44(4): 547-552.

711. Kang MJ, Kim MS, Choi EH, Lee KE, Kim YK, Choi HJ. Adenoviral pneumonia during etanercept treatment in a patient with rheumatoid arthritis. Korean J Intern Med 2007; 22(1): 63-66.

712. Kang MJ, Lee YH, Lee J. Etanercept-induced systemic lupus erythematosus in a patient with rheumatoid arthritis. J Korean Med Sci 2006; 21(5): 946-949.

713. Kapetanovic MC, Larsson L, Truedsson L, Sturfelt G, Saxne T, Geborek P. Predictors of infusion reactions during infliximab treatment in patients with arthritis. Arthritis Res Ther 2006; 8(4): R131.

714. Kaplan MJ. Do tumor-necrosis-factor inhibitors prevent first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis? Nat Clin Pract Rheumatol 2005; 1(2): 74-75.

715. Kapoor S. Anti-inflammatory and anti-atherogenic effects of adiponectin in patients with rheumatoid arthritis following anti-TNF therapy. Scand J Rheumatol 2009; 38(2): 158.

716. Karagiannis S, Papaioannou D, Goulas S, Psilopoulos D, Mavrogiannis C. Intestinal tuberculosis in a patient on infliximab treatment. Gastrointest Endosc 2008; 67(7): 1178-1179.

717. Karanikolas G, Charalambopoulos D, Vaiopoulos G, Andrianakos A, Rapti A, Karras D et al. Adjunctive anakinra in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate, or leflunomide, or cyclosporin-A monotherapy: a 48-week, comparative, prospective study. Rheumatology 2008; 47(9): 1384-1388.

718. Karlsson JA, Kristensen LE, Kapetanovic MC, Gulfe A, Saxne T, Geborek P. Treatment response to a second or third TNF-inhibitor in RA: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. Rheumatology 2008; 47(4): 507-513.

719. Kary S, Worm M, Audring H, Huscher D, Renelt M, Sorensen H et al. New onset or exacerbation of psoriatic skin lesions in patients with definite rheumatoid arthritis receiving tumour necrosis factor α antagonists. Ann Rheum Dis 2006; 65(3): 405-407.

720. Kassimos D, Mitton D, Whallett A, Delamere JP, Kitas GD. Biological response modifiers in rheumatoid arthritis. Lancet 2002; 359(9303): 352.

721. Kastanek L. Using anakinra for adult rheumatoid arthritis. Nurse Pract 2002; 27(4): 62-65.

722. Kastbom A, Bratt J, Ernestam S, Lampa J, Padyukov L, Soderkvist P et al. Fcγ receptor type IIIA genotype and response to tumor necrosis factor α-blocking agents in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2007; 56(2): 448-452.

723. Kastrup O, Diener HC. TNF-antagonist etanercept induced reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. J Neurol 2008; 255(3): 452-453.

724. Kasukawa R, Shio K, Kanno Y, Sato A, Takahashi A, Yamadera Y et al. Doppler ultrasound measurements of knee joint synovitis in rheumatoid arthritis patients treated with infliximab. Mod Rheumatol 2007; 17(5): 376-379.

725. Katoulis AC, Kanelleas A, Zambacos G, Panayiotides I, Stavrianeas NG. Development of two primary malignant melanomas after treatment with adalimumab: a case report and review of the possible link between biological therapy with TNF-α antagonists and melanocytic proliferation. Dermatology 2010; 221(1): 9-12.

726. Katz JA, Antoni C, Keenan GF, Smith DE, Jacobs SJ, Lichtenstein GR. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. Am J Gastroenterol 2004; 99(12): 2385-2392.

727. Katz P, Yelin E, Patel V, Huang XY, Chiou CF. Patient-reported outcomes following biologic therapy in a sample of adults with rheumatoid arthritis recruited from community-based rheumatologists. Arthritis Rheum 2009; 61(5): 593-599.

728. Kaufman I, Moscovici YB, Abudi Y, Sofer D, Mendelson E, Balbir-Gurman A et al. The effect of infliximab on antiviral antibody profiles in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 2010; 30(3): 325-329.

729. Kaur N, Mahl TC. Pneumocystis jiroveci (carinii) pneumonia after infliximab therapy: a review of 84 cases. Dig Dis Sci 2007; 52(6): 1481-1484.

730. Kaur PP, Derk CT, Chatterji M, Dehoratius RJ. Septic arthritis caused by actinobacillus ureae in a patient with rheumatoid arthritis receiving anti-tumor necrosis factor-α therapy. J Rheumatol 2004; 31(8): 1663-1665.

731. Kavanaugh A, Greenwald M, Zizic T, Rao V, Fischkoff S, Hoffman R et al. Immune response is not affected by adalimumab therapy. Ann Rheum Dis 2003; 62(Suppl 1): 169.

732. Kavanaugh A, Rosengren S, Hammaker SLD, Kalunian K, Wei N, Boyle D. Assessment of rituximab's immunomodulatory synovial effects (the arise trial). Ann Rheum Dis 2007; 66(Suppl 2): 291.

733. Kavanaugh A, Rosengren S, Lee SJ, Hammaker D, Firestein GS, Kalunian K et al. Assessment of rituximab's immunomodulatory synovial effects (ARISE trial); 1: clinical and synovial biomarker results. Ann Rheum Dis 2008; 67(3): 402-408.

734. Kavanaugh A, Smolen JS, Emery P, Purcaru O, Keystone E, Richard L et al. Effect of Certolizumab pegol with methotrexate on home and work place productivity and social activities in patients with active rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2009; 61(11): 1592-1600.

735. Kawashiri S, Kawakami A, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Tamai M et al. Switching to the anti-interleukin-6 receptor antibody tocilizumab in rheumatoid arthritis patients refractory to antitumor necrosis factor biologics. Mod Rheumatol 2010; 20(1): 40-45.

736. Kawashiri SY, Kawakami A, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Tamai M et al. Proinflammatory cytokines synergistically enhance the production of chemokine ligand 20 (CCL20) from rheumatoid fibroblast-like synovial cells in vitro and serum CCL20 is reduced in vivo by biologic disease-modifying antirheumatic drugs. J Rheumatol 2009; 36(11): 2397-2402.

737. Kay LJ, Griffiths ID. UK consultant rheumatologists'access to biological agents and views on the BSR Biologics Register. Rheumatology 2006; 45(11): 1376-1379.

738. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor α-neutralizing agent. N Engl J Med 2001; 345(15): 1098-1104.

739. Kee F, Sheehy N, O'Hare L, Bane C, Bell A, Dempster M et al. Rheumatologists'judgements about the efficacy of anti-TNF therapy in two neighbouring regions. Rheumatology 2005; 44(11): 1407-1413.

740. Kekow J, Welte T, Kellner U, Pap T. Development of rheumatoid nodules during anti-tumor necrosis factor α therapy with etanercept. Arthritis Rheum 2002; 46(3): 843-844.

741. Kelaidi C, Tulliez M, Lecoq-Lafon C, Pham XV, Kahan A, Dreyfus F et al. Long-term remission of an EBV-positive B cell lymphoproliferative disorder associated with rheumatoid arthritisunder methotrexate with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) monotherapy. Leukemia 2002; 16(10): 2173-2174.

742. Kelly A, Ramanan AV. A case of macrophage activation syndrome successfully treated with anakinra. Nat Clin Pract Rheumatol 2008; 4(11): 615-620.

743. Kelsall J, Imhoff H, Sampalis J. Regional variation of the profile of rheumatoid arthritis patients treated with infliximab in Canada: RemiTRAC rheumatology. J Rheumatol 2010; 37(6 Suppl 2): 1339-1340.

744. Kent PD, Davis JM 3rd, Davis MDP, Matteson EL. Bullous skin lesions following infliximab infusion in a patient with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2002; 46(8): 2257-2258.

745. Kerekes G, Soltesz P, Der H, Veres K, Szabo Z, Vegvari A et al. Effects of biologics on vascular function and atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis. Ann N Y Acad Sci 2009; 1173: 814-821.

746. Kerekes G, Soltesz P, Der H, Veres K, Szabo Z, Vegvari A et al. Effects of rituximab treatment on endothelial dysfunction, carotid atherosclerosis, and lipid profile in rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2009; 28(6): 705-710.

747. Kerkeni S, Marotte H, Miossec P. Improvement with rituximab in a patient with both rheumatoid arthritis and myasthenia gravis. Muscle Nerve 2008; 38(4): 1343-1345.

748. Kesteman T, Yombi JC, Gigi J, Durez P. Listeria infections associated with infliximab: case reports. Clin Rheumatol 2007; 26(12): 2173-2175.

749. Keystone E, Fleischmann R, Smolen J, Strand V, Landewe R, Combe B et al. The efficacy of Certolizumab pegol added to methotrexate is sustained over 2 years in the treatment of rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2010; 37(6 Suppl 2): 1332-1333.

750. Keystone E, Fleischmann RM, Emery P, Chubick A, Dougadoss M, Baldassare AR et al. Repeated treatment courses of rituximab in rheumatoid arthritis: sustained efficacy in patients with an inadequate response to one or more TNF inhibitors. Ann Rheum Dis 2007; 66(Suppl 2): 432.

751. Keystone E, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall S, Miranda PC et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: 52-week results of the GO-FORWARD study. Ann Rheum Dis 2010; 69(6): 1129-1135.

752. Keystone E, Kavanaugh A, Van der Heijde D, Sinisi S, Guerette B. Improvements in radiographic, clinical, and functional outcomes for patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab plus methotrexate through 8 years. J Rheumatol 2010; 37(6 Suppl 2): 1293.

753. Keystone EC, Fleischmann R, Smolen J, Strand V, Landewe R, Combe B et al. The efficacy of Certolizumab pegol added to methotrexate is sustained over 2 years in the treatment of rheumatoid arthritis. Rheumatology 2010; 49(Suppl 1): i105.

754. Keystone EC, Kavanaugh A, Van der Heijde D, Sinisi S, Guerette B. Long-term efficacy of adalimumab plus methotrexate for patients with rheumatoid arthritis: impact on radiographic, clinical and functional outcomes. Rheumatology 2010; 49(Suppl 1): i105.

755. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Patra K, Perez JL. Inhibition of radiographic progression in patients with long-standing rheumatoid arthritis treated with adalimumab plus methotrexate for 5 years. Ann Rheum Dis 2007; 66(Suppl 2): 176.

756. Khan IH, Krishnan VV, Ziman M, Janatpour K, Wun T, Luciw PA et al. A comparison of multiplex suspension array large-panel kits for profiling cytokines and chemokines in rheumatoid arthritis patients. Cytometry B Clin Cytom 2009; 76(3): 159-168.

757. Khanna D, McMahon M, Furst DE. Anti-tumor necrosis factor α therapy and heart failure: what have we learned and where do we go from here? Arthritis Rheum 2004; 50(4): 1040-1050.

758. Kharbanda P, Dagaonkar R, Balakrishnan C, Udwadia ZF. Tumor necrosis factor-α blocker induced tuberculosis. J Rheumatol 2010; 37(7): 1542.

759. Khosla P, Aroaa N, Jain S. Tubercular pyomyositis in a case of rheumatoid arthritis being treated with infliximab. Int J Rheum Dis 2010; 13(1): 82-85.

760. Khurshid MA, Mukherjee S, Marks J, Wong E. Rituximab: data from audit on 43 patients at Queen Alexandra Hospital, Portsmouth, UK. Int J Rheum Dis 2010; 13(Suppl 1): 101.

761. Kiely PDW, Johnson DM. Infliximab and leflunomide combination therapy in rheumatoid arthritis: an open-label study. Rheumatology 2002; 41(6): 631-637.

762. Kievit W, Adang EM, Fransen J, Kuper HH, Van de Laar MAFJ, Jansen TL et al. The effectiveness and medication costs of three anti-tumour necrosis factor α agents in the treatment of rheumatoid arthritis from prospective clinical practice data. Ann Rheum Dis 2008; 67(9): 1229-1234.

763. Kievit W, Fransen J, Adang EM, Kuper HH, Jansen TL, De Gendt CMA et al. Evaluating guidelines on continuation of anti-tumour necrosis factor treatment after 3 months: clinical effectiveness and costs of observed care and different alternative strategies. Ann Rheum Dis 2009; 68(6): 844-849.

764. Killingley B, Carpenter V, Flanagan K, Pasvol G. Pneumococcal meningitis and etanercept: chance or association? J Infect 2005; 51(2): E49-E51.

765. Kiltz U, Fendler C, Braun J. Neuromuscular involvement in rheumatic patients treated with anti-tumor necrosis factor therapy: three examples. J Rheumatol 2008; 35(10): 2074.

766. Kim SH, Yoo WH. Recurrent pneumothorax associated with pulmonary nodules after leflunomide therapy in rheumatoid arthritis: a case report and review of the literature. Rheumatol Int 2009; 31(7): 919-922.

767. Kinder A, Stephens S, Mortimer N, Sheldon P. Severe herpes zoster after infliximab infusion. Postgrad Med J 2004; 80(939): 26.

768. Kinder AJ, Edwards J, Samanta A, Nichol F. Pregnancy in a rheumatoid arthritis patient on infliximab and methotrexate. Rheumatology 2004; 43(9): 1195-1196.

769. Kiortsis DN, Mavridis AK, Filippatos TD, Vasakos S, Nikas SN, Drosos AA. Effects of infliximab treatment on lipoprotein profile in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. J Rheumatol 2006; 33(5): 921-923.

770. Kiortsis DN, Mavridis AK, Vasakos S, Nikas SN, Drosos AA. Effects of infliximab treatment on insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2005; 64(5): 765-766.

771. Kirchgatterer A, Weber T, Hinterreiter M, Knoflach P, Allerberger F. Haemorrhagic colitis due to Escherichia Coli O103:H2 associated with infliximab therapy in a patient with rheumatoid arthritis. Rheumatology 2002; 41(3): 355-356.

772. Kirino Y, Takeno M, Murakami S, Kobayashi M, Kobayashi H, Miura K et al. Tumor necrosis factor α acceleration of inflammatory responses by down-regulating heme oxygenase 1 in human peripheral monocytes. Arthritis Rheum 2007; 56(2): 464-475.

773. Kivitz A, Cohen S, Dowd JE, Edwards W, Thakker S, Wellborne FR et al. Clinical assessment of pain, tolerability, and preference of an autoinjection pen versus a prefilled syringe for patient self-administration of the fully human, monoclonal antibody adalimumab: the TOUCH trial. Clin Ther 2006; 28(10): 1619-1629.

774. Klaasen R, Thurlings RM, Wijbrandts CA, Van Kuijk AW, Baeten D, Gerlag DM et al. The relationship between synovial lymphocyte aggregates and the clinical response to infliximab in rheumatoid arthritis: a prospective study. Arthritis Rheum 2009; 60(11): 3217-3224.

775. Klareskog L, Gaubitz M, Rodriguez-Valverde V, Malaise M, Dougados M, Wajdula J. A long-term, open-label trial of the safety and efficacy of etanercept (Enbrel) in patients with rheumatoid arthritis not treated with other disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis 2006; 65(12): 1578-1584.

776. Kleiner A, Looney RJ. Is rituximab suitable for use as a first-line biologic therapy for RA? Nat Clin Pract Rheumatol 2008; 4(11): 574-575.

777. Klimiuk PA, Sierakowski S, Domyslawska I, Chwiecko J. Effect of repeated infliximab therapy on serum matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2004; 31(2): 238-242.

778. Klimiuk PA, Sierakowski S, Domyslawska I, Chwiecko J. Regulation of serum chemokines following infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2006; 24(5): 529-533.

779. Klimiuk PA, Sierakowski S, Domyslawska I, Chwiecko J. Effect of etanercept on serum levels of soluble cell adhesion molecules (sICAM-1, sVCAM-1, and sE-selectin) and vascular endothelial growth factor in patients with rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 2009; 38(6): 439-444.

780. Klimiuk PA, Sierakowski S, Domyslawska I, Fiedorczyk M, Chwiecko J. Reduction of soluble adhesion molecules (sICAM-1, sVCAM-1, and sE-selectin) and vascular endothelial growth factor levels in serum of rheumatoid arthritis patients following multiple intravenous infusions of infliximab. Arch Immunol Ther Exp (Warsz) 2004; 52(1): 36-42.

781. Kling A, Mjorndal T, Rantapaa-Dahlqvist S. Sepsis as a possible adverse drug reaction in patients with rheumatoid arthritis treated with TNFα antagonists. J Clin Rheumatol 2004; 10(3): 119-122.

782. Kneitz C, Wilhelm M, Tony HP. Improvement of refractory rheumatoid arthritis after depletion of B cells. Scand J Rheumatol 2004; 33(2): 82-86.

783. Knudsen LS, Ostergaard M, Baslund B, Narvestad E, Petersen J, Nielsen HJ et al. Plasma IL-6, plasma VEGF, and serum YKL-40: relationship with disease activity and radiographic progression in rheumatoid arthritis patients treated with infliximab and methotrexate. Scand J Rheumatol 2006; 35(6): 489-491.

784. Kobak S. Osteonecrosis and monoarticular rheumatoid arthritis treated with intra-articular adalimumab. Mod Rheumatol 2008; 18(3): 290-292.

785. Kobayashi K, Okamoto Y, Inoue H, Usui T, Ihara M, Kawamata J et al. Leukoencephalopathy with cognitive impairment following tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis (RA). Intern Med 2009; 48(15): 1307-1309.

786. Koczan D, Drynda S, Hecker M, Drynda A, Guthke R, Kekow J et al. Molecular discrimination of responders and nonresponders to anti-TNF α therapy in rheumatoid arthritis by etanercept. Arthritis Res Ther 2008; 10(3): R50.

787. Koens L, Senff NJ, Vermeer MH, Ronday HK, Willemze R, Jansen PM. Cutaneous gamma/delta T-cell lymphoma during treatment with etanercept for rheumatoid arthritis. Acta Derm Venereol 2009; 89(6): 653-654.

788. Kohno M, Tsutsumi A, Matsui H, Sugihara M, Suzuki T, Mamura M et al. Interleukin-17 gene expression in patients with rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol 2008; 18(1): 15-22.

789. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Inoue K, Ishiguro N, Ryu J et al. Postmarketing surveillance of the safety and effectiveness of etanercept in Japan. J Rheumatol 2009; 36(5): 898-906.

790. Kolokotronis A, Avramidou E, Zaraboukas T, Mandraveli K, Alexiou S, Antoniades D. Oral tuberculosis associated with a treatment with anti-rheumatic drugs. J Oral Pathol Med 2006; 35(2): 123-125.

791. Komai N, Morita Y, Sakuta T, Kuwabara A, Kashihara N. Anti-tumor necrosis factor therapy increases serum adiponectin levels with the improvement of endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol 2007; 17(5): 385-390.

792. Komano Y, Harigai M, Koike R, Sugiyama H, Ogawa J, Saito K et al. Pneumocystis jiroveci pneumonia in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab: a retrospective review and case-control study of 21 patients. Arthritis Rheum 2009; 61(3): 305-312.

793. Komatsuda A, Wakui H, Nimura T, Sawada Ki. Reversible infliximab-related lymphoproliferative disorder associated with Epstein-Barr virus in a patient with rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol 2008; 18(3): 315-318.

794. Konttinen L, Kankaanpaa E, Luosujarvi R, Blafield H, Vuori K, Hakala M et al. Effectiveness of anakinra in rheumatic disease in patients naive to biological drugs or previously on TNF blocking drugs: an observational study. Clin Rheumatol 2006; 25(6): 882-884.

795. Kopp S, Alstergren P, Ernestam S, Nordahl S, Bratt J. Interleukin-1ß influences the effect of infliximab on temporomandibular joint pain in rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 2006; 35(3): 182-188.

796. Kopp S, Alstergren P, Ernestam S, Nordahl S, Morin P, Bratt J. Reduction of temporomandibular joint pain after treatment with a combination of methotrexate and infliximab is associated with changes in synovial fluid and plasma cytokines in rheumatoid arthritis. Cells Tissues Organs 2005; 180(1): 22-30.

797. Korczowska I, Hrycaj P, Lacki JK. Does infliximab decrease bone turnover in rheumatoid arthritis patients. Joint Bone Spine 2003; 70(5): 398-400.

798. Korkmaz C, Kasifoglu T. Development of recurrent pseudoseptic arthritis in a patient with rheumatoid arthritis receiving TNF-α blocker. Joint Bone Spine 2006; 73(6): 767-768.

799. Korotkova M, Westman M, Gheorghe KR, Af Klint E, Trollmo C, Ulfgren AK et al. Effects of antirheumatic treatments on the prostaglandin E2 biosynthetic pathway. Arthritis Rheum 2005; 52(11): 3439-3447.

800. Kotyla PJ, Kucharz EJ. Who might be predisposed to the development of serious side effects when treated with TNF-α antagonist? Clin Exp Rheumatol 2006; 24(2): 211.

801. Kotyla PJ, Sliwinska-Kotyla B, Kucharz EJ. Treatment with infliximab may contribute to the development of peripheral neuropathy among the patients with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2007; 26(9): 1595-1596.

802. Koumakis E, Wipff J, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Severe refractory rheumatoid arthritis successfully treated with combination rituximab and anti-tumor necrosis factor-α-blocking agents. J Rheumatol 2009; 36(9): 2125-2126.

803. Kozic H, Riggs K, Ringpfeil F, Lee JB. Disseminated Cryptococcus neoformans after treatment with infliximab for rheumatoid arthritis. J Am Acad Dermatol 2008; 58(5 Suppl 1): S95-S96.

804. Kramer N, Chuzhin Y, Kaufman LD, Ritter JM, Rosenstein ED. Methotrexate pneumonitis after initiation of infliximab therapy for rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2002; 47(6): 670-671.

805. Kramm H, Hansen KE, Gowing E, Bridges A. Successful therapy of rheumatoid arthritis with rituximab: renewed interest in the role of B cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. J Clin Rheumatol 2004; 10(1): 28-32.

806. Kremer AE, Budenhofer U, Beuers U, Rust C. 47-jähriger Hundezüchter mit chronischer Polyarthritis, Gewichtsverlust und hohem Fieber. Z Gastroenterol 2008; 46(5): 431-434.

807. Kremer JM. Combination therapy with biologic agents in rheumatoid arthritis: perils and promise. Arthritis Rheum 1998; 41(9): 1548-1551.

808. Kremer JM. COMET's path, and the new biologicals in rheumatoid arthritis. Lancet 2008; 372(9636): 347-348.

809. Kremer JM, Emery P, Becker JP, Aranda R, Teng J, Li T et al. Abatacept provides significant and sustained benefits in clinical and patient reported outcomes through 2 yrs in patients with rheumatoid arthritis (RA) and an inadequate response to methotrexate (MTX): The long-term extension (LTE) of the aim trial. Ann Rheum Dis 2006; 65(Suppl 2): 327.

810. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C et al. Results of a two-year followup study of patients with rheumatoid arthritis who received a combination of abatacept and methotrexate. Arthritis Rheum 2008; 58(4): 953-963.

811. Kremer JM, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, Szechinski J, Becker JC et al. Abatacept demonstrates consistent safety and sustained improvements in efficacy through 5 years of treatment in biologic-nave patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology 2010; 49(Suppl 1): i104-i105.

812. Kremer JM, Weinblatt ME, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Jackson CG et al. Etanercept added to background methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis: continued observations. Arthritis Rheum 2003; 48(6): 1493-1499.

813. Kripke C. Adalimumab for rheumatoid arthritis? Am Fam Physician 2006; 73(3). 433.4-433.5.

814. Krishnamurthy R, Dincer HE, Whittemore D. Strongyloides stercoralis hyperinfection in a patient with rheumatoid arthritis after anti-TNF-α therapy. J Clin Rheumatol 2007; 13(3): 150-152.

815. Kristensen LE, Geborek P, Saxne T. Dose escalation of infliximab therapy in arthritis patients is related to diagnosis and concomitant methotrexate treatment: observational results from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. Rheumatology 2009; 48(3): 243-245.

816. Kristensen LE, Kapetanovic MC, Gulfe A, Soderlin M, Saxne T, Geborek P. Predictors of response to anti-TNF therapy according to ACR and EULAR criteria in patients with established RA: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. Rheumatology 2008; 47(4): 495-499.

817. Kristensen LE, Saxne T, Geborek P. The LUNDEX, a new index of drug efficacy in clinical practice: results of a five-year observational study of treatment with infliximab and etanercept among rheumatoid arthritis patients in southern Sweden. Arthritis Rheum 2006; 54(2): 600-606.

818. Kristensen LE, Saxne T, Nilsson JA, Geborek P. Impact of concomitant DMARD therapy on adherence to treatment with etanercept and infliximab in rheumatoid arthritis: results from a six-year observational study in southern Sweden. Arthritis Res Ther 2006; 8(6): R174.

819. Kritikos K, Haritatos E, Tsigkos S, Gounari P, Skrapari I, Gounaris T et al. An atypical presentation of visceral leishmaniasis infection in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab. J Clin Rheumatol 2010; 16(1): 38-39.

820. Kroesen S, Widmer AF, Tyndall A, Hasler P. Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF-α therapy. Rheumatology 2003; 42(5): 617-621.

821. Kuan WP, Hilmi A, Asmahan MI, Azmillah R. Clinical experience with biologic agents in Hospital Selayang, Malaysia. Int J Rheum Dis 2010; 13(Suppl 1): 219.

822. Kucharekova M, Winnepenninckx V, Frank J, Poblete-Gutierrez P. Generalized pustulosis induced by adalimumab in a patient with rheumatoid arthritis: a therapeutic challenge. Int J Dermatol 2008; 47(Suppl 1): 25-28.

823. Kucharz EJ, Gozdzik J, Kopec M, Kotulska A, Lewicki M, Pieczyrak R et al. A single infusion of infliximab increases the serum endostatin level in patients with rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2003; 21(2): 273-274.

824. Kudrin A, Chilvers ER, Ginawi A, Hazleman BL, Griffiths MH, Thiru S et al. Sarcoid-like granulomatous disease following etanercept treatment for RA. J Rheumatol 2007; 34(3): 648-649.

825. Kurmann PT, Van Linthoudt D, So AKL. Miller-Fisher syndrome in a patient with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. Clin Rheumatol 2009; 28(1): 93-94.

826. Kuroda T, Wada Y, Kobayashi D, Sato H, Murakami S, Nakano M et al. Effect of etanercept and entecavil in a patient with rheumatoid arthritis who is a hepatitis B carrier: a review of the literature. Rheumatol Int 09.01.2010 [Epub ahead of print].

827. Kuruvilla J, Leitch HA, Vickars LM, Galbraith PF, Li CH, Al-Saab S et al. Aplastic anemia following administration of a tumor necrosis factor-α inhibitor. Eur J Haematol 2003; 71(5): 396-398.

828. Kur-Zalewska J, Swarowska-Knap J, Tlustochowicz W. Neurological disorders with demyelinating brain white matter lesions in a patient with rheumatoid arthritis treated with etanercept. Pol Arch Med Wewn 2008; 118(4): 234-237.

829. Kuuliala A, Nissinen R, Kautiainen H, Repo H, Leirisalo-Repo M. Low circulating soluble interleukin 2 receptor level predicts rapid response in patients with refractory rheumatoid arthritis treated with infliximab. Ann Rheum Dis 2006; 65(1): 26-29.

830. Kvalvik AG, Lefsaker L, Dyvik S, Brun JG. Anti-tumor necrosis factor-α therapy in the ordinary clinical setting: three-year effectiveness in patients with rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine 2007; 74(6): 606-611.

831. Kwon HJ, Cote TR, Cuffe MS, Kramer JM, Braun MM. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. Ann Intern Med 2003; 138(10): 807-811.

832. Laas K, Peltomaa R, Kautiainen H, Leirisalo-Repo M. Clinical impact of switching from infliximab to etanercept in patients with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2008; 27(7): 927-932.

833. Laas K, Peltomaa R, Puolakka K, Kautiainen H, Leirisalo-Repo M. Early improvement of health-related quality of life during treatment with etanercept and adalimumab in patients with rheumatoid arthritis in routine practice. Clin Exp Rheumatol 2009; 27(2): 315-320.

834. Labarca C, Massardo L, Garcia PI, Jacobelli S. Effectiveness of infliximab in patients with inflammatory arthritis refractory to conventional treatment [Spanisch]. Rev Med Chil 2003; 131(10): 1157-1164.

835. Lacaille D, Smitten A, Simon T, Qi K, Franklin J, Askling J et al. Hospitalized infections in the abatacept rheumatoid arthritis clinical development program: an epidemiological assessment with >10,000 person-years of exposure. J Rheumatol 2009; 36(11): 2568-2569.

836. Lacaille D, Smitten A, Simon T, Qi K, Suissa S, Askling J et al. Malignancies in the abatacept rheumatoid arthritis clinical development program: an updated epidemiological assessment with >10,000 person-years of exposure. J Rheumatol 2009; 36(11): 2569.

837. Lagana B, Picchianti Diamanti A, Ferlito C, Germano V, Migliore A, Cremona A et al. Imaging progression despite clinical remission in early rheumatoid arthritis patients after etanercept interruption. Int J Immunopathol Pharmacol 2009; 22(2): 447-454.

838. Lagana B, Picchianti Diamanti A, Germano V, Argento G, Ferlito C, D'Amelio R. Two-year follow-up in an early rheumatoid arthritis patient treated with etanercept: radiological involvement despite clinical remission. J Biol Regul Homeost Agents 2008; 22(4): 271-273.

839. Lagana B, Vinciguerra M, D'Amelio R. Modulation of T-cell co-stimulation in rheumatoid arthritis: clinical experience with abatacept. Clin Drug Invest 2009; 29(3): 185-202.

840. Lai-Cheong J, Warren R, Bucknall R, Parslew R. Etanercept-induced dermatitis in a patient with rheumatoid arthritis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2006; 20(5): 614-615.

841. Lange U, Teichmann J, Muller-Ladner U, Strunk J. Increase in bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-α antibody: a prospective open-label pilot study. Rheumatology 2005; 44(12): 1546-1548.

842. Langer H, Missler-Karger B. Safety profile of Kineret in routine RA outpatients in comparison to results from clinical trials. Ann Rheum Dis 2005; 64(Suppl 3): 420.

843. Langer HE, Missler-Karger B. Kineret: efficacy and safety in daily clinical practice: an interim analysis of the Kineret Response Assessment Initiative (KREATIVE) protocol. Int J Clin Pharmacol Res 2003; 23(4): 119-128.

844. Lassoued S, Sire S, Farny M, Billey T, Lassoued K. Pulmonary aspergillosis in a patient with rheumatoid arthritis treated by etanercept. Clin Exp Rheumatol 2004; 22(2): 267-268.

845. Lassoued S, Zabraniecki L, Marin F, Billey T. Toxoplasmic chorioretinitis and antitumor necrosis factor treatment in rheumatoid arthritis. Semin Arthritis Rheum 2007; 36(4): 262-263.

846. Le Loet X, Nordstrom D, Rodriguez M, Rubbert A, Sarzi-Puttini P, Wouters JMGW et al. Effect of anakinra on functional status in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant therapy with traditional disease modifying antirheumatic drugs: evidence from the OMEGA Trial. J Rheumatol 2008; 35(8): 1538-1544.

847. Leandro MJ, Cambridge G, Ehrenstein MR, Edwards JCW. Reconstitution of peripheral blood B cells after depletion with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2006; 54(2): 613-620.

848. Leandro MJ, Cooper N, Cambridge G, Ehrenstein MR, Edwards JCW. Bone marrow B-lineage cells in patients with rheumatoid arthritis following rituximab therapy. Rheumatology 2007; 46(1): 29-36.

849. Leandro MJ, Edwards JCW, Cambridge G. Clinical outcome in 22 patients with rheumatoid arthritis treated with B lymphocyte depletion. Ann Rheum Dis 2002; 61(10): 883-888.

850. Lebwohl M, Blum R, Berkowitz E, Kim D, Zitnik R, Osteen C et al. No evidence for increased risk of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with rheumatoid arthritis receiving etanercept for up to 5 years. Arch Dermatol 2005; 141(7): 861-864.

851. Lebwohl M, Blum R, Kim D, Do T, Wallis W, Rubin A et al. Cutaneous squamous cell carcinoma incidence is not increased in rheumatoid arthritis patients receiving etanercept. J Invest Dermatol 2003; 121(1): 346.

852. Lebwohl M, Sanda M, Wajdula J, Zitnik R, Burge D, Wallis WJ. Global safety and efficacy of more than 5 years of etanercept (ENBREL) therapy in rheumatoid arthritis. J Invest Dermatol 2003; 121(1): 0405.

853. Lee DH, Kim HS, Song YW, Cho KH. Development of varicella during adalimumab therapy. J Eur Acad Dermatol Venereol 2007; 21(5): 687-688.

854. Lee H, Kimko HC, Rogge M, Wang D, Nestorov I, Peck CC. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of etanercept using logistic regression analysis. Clin Pharmacol Ther 2003; 73(4): 348-365.

855. Lee HH, Song IH, Friedrich M, Gauliard A, Detert J, Rowert J et al. Cutaneous side-effects in patients with rheumatic diseases during application of tumour necrosis factor-α antagonists. Br J Dermatol 2007; 156(3): 486-491.

856. Lee JH, Slifman NR, Gershon SK, Edwards ET, Schwieterman WD, Siegel JN et al. Life-threatening histoplasmosis complicating immunotherapy with tumor necrosis factor α antagonists infliximab and etanercept. Arthritis Rheum 2002; 46(10): 2565-2570.

857. Lee YH, Ji JD, Bae SC, Song GG. Associations between tumor necrosis factor-α (TNF-α) -308 and -238 G/A polymorphisms and shared epitope status and responsiveness to TNF-α blockers in rheumatoid arthritis: a metaanalysis update. J Rheumatol 2010; 37(4): 740-746.

858. Lehmann P, Hartung W, Ehrenstein B, Scholmerich J, Fleck M. Rheumatoide Arthritis und Autoimmunhamolyse: Remissionsinduktion durch B-Zell-Depletion bei einer Patientin mit rheumatoider Arthritis und Autoimmunhamolyse durch Kalteagglutinine. Z Rheumatol 2010; 69(6): 557-560.

859. Lemarechal H, Allanore Y, Chenevier-Gobeaux C, Kahan A, Ekindjian OG, Borderie D. Serum protein oxidation in patients with rheumatoid arthritis and effects of infliximab therapy. Clin Chim Acta 2006; 372(1-2): 147-153.

860. Leonardou A, Giali S, Daoussis D, Siambi V, Gogos H, Liossis SNC. Moraxella catarrhalis-induced septic arthritis of a prosthetic knee joint in a patient with rheumatoid arthritis treated with anakinra: comment on the article by Schiff et al. Arthritis Rheum 2005; 52(4): 1337.

861. Lequerre T, Gauthier-Jauneau AC, Bansard C, Derambure C, Hiron M, Vittecoq O et al. Gene profiling in white blood cells predicts infliximab responsiveness in rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther 2006; 8(4): R105.

862. Lequerre T, Jouen F, Brazier M, Clayssens S, Klemmer N, Menard JF et al. Autoantibodies, metalloproteinases and bone markers in rheumatoid arthritis patients are unable to predict their responses to infliximab. Rheumatology 2007; 46(3): 446-453.

863. Lequerre T, Vittecoq O, Klemmer N, Goeb V, Pouplin S, Menard JF et al. Management of infusion reactions to infliximab in patients with rheumatoid arthritis or spondyloarthritis: experience from an immunotherapy unit of rheumatology. J Rheumatol 2006; 33(7): 1307-1314.

864. Lequerre T, Vittecoq O, le Loet X. What is the role for interleukin-1 receptor antagonist in rheumatic disease? Joint Bone Spine 2007; 74(3): 223-226.

865. Lesnik A, Bolivar J, Morel J, Taourel P. On the AJR viewbox: pseudotumoral colonic tuberculosis complicating rheumatoid arthritis treated with a tumor necrosis factor antagonist. Am J Roentgenol 2006; 186(6): 1799-1800.

866. Levalampi T, Korpela M, Vuolteenaho K, Moilanen E. Infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis and spondyloarthropathies in clinical practice: adverse events and other reasons for discontinuation of treatment. Scand J Rheumatol 2008; 37(1): 6-12.

867. Levalampi T, Korpela M, Vuolteenaho K, Moilanen E. Etanercept and adalimumab treatment in patients with rheumatoid arthritis and spondyloarthropathies in clinical practice: adverse events and other reasons leading to discontinuation of the treatment. Rheumatol Int 2008; 28(3): 261-269.

868. Levine SD, Robinson M, Honda K, Nedorost S. Interstitial granulomatous dermatitis in a patient with rheumatoid arthritis on etanercept. Cutis 2009; 83(1): 50.

869. Lewicki M, Kotyla P, Kucharz E. Etanercept increases adiponectin level in woman with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2008; 27(10): 1337-1338.

870. Leydet-Quilici H, Luc M, Armingeat T, Pham T, Lafforgue P. Giant cell arteritis during adalimumab treatment for rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine 2007; 74(3): 303-304.

871. Li Gobbi F, Benucci M, Del Rosso A. Pneumonitis caused by Legionella pneumoniae in a patient with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-α therapy (infliximab). J Clin Rheumatol 2005; 11(2): 119-120.

872. Li S, Kaur PP, Chan V, Berney S. Use of tumor necrosis factor-α (TNF-α) antagonists infliximab, etanercept, and adalimumab in patients with concurrent rheumatoid arthritis and hepatitis B or hepatitis C: a retrospective record review of 11 patients. Clin Rheumatol 2009; 28(7): 787-791.

873. Lindberg J, Af Klint E, Catrina AI, Nilsson P, Klareskog L, Ulfgren AK et al. Effect of infliximab on mRNA expression profiles in synovial tissue of rheumatoid arthritis patients. Arthritis Res Ther 2006; 8(6): R179.

874. Lindsay K, Melsom R, Jacob BK, Mestry N. Acute progression of interstitial lung disease: a complication of etanercept particularly in the presence of rheumatoid lung and methotrexate treatment. Rheumatology 2006; 45(8): 1048-1049.

875. Lipsky PE. The emerging role of anti-TNF therapy in the treatment of rheumatoid arthritis. Am J Manag Care 1999; 5(8 Suppl): S506-S509.

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

877. Listing J, Strangfeld A, Kekow J, Schneider M, Kapelle A, Wassenberg S et al. Does tumor necrosis factor α inhibition promote or prevent heart failure in patients with rheumatoid arthritis? Arthritis Rheum 2008; 58(3): 667-677.

878. Littman BH. Tocilizumab and missed personalized medicine opportunities for patients with rheumatoid arthritis? Arthritis Rheum 2009; 60(5): 1565-1566.

879. Livermore PA, Murray KJ. Anti-tumour necrosis factor therapy associated with cutaneous vasculitis. Rheumatology 2002; 41(12): 1450-1452.

880. Lopez-Olivo MA, Kallen MA, Ortiz Z, Skidmore B, Suarez-Almazor ME. Quality appraisal of clinical practice guidelines and consensus statements on the use of biologic agents in rheumatoid arthritis: a systematic review. Arthritis Rheum 2008; 59(11): 1625-1638.

881. Lorenz HM, Kalden JR. Zytokin- und Anti-Zytokintherapie bei der rheumatoiden Arthritis. Internist 2001; 42(1): 55-56.

882. Louis M, Rauch J, Armstrong M, Fitzcharles MA. Induction of autoantibodies during prolonged treatment with infliximab. J Rheumatol 2003; 30(12): 2557-2562.

883. Lourari S, Prey S, Livideanu C, Jamard B, Lamant L, Cantagrel A et al. Cutaneous T-cell lymphoma following treatment of rheumatoid arthritis with tumour necrosis factor-α blocking agents: two cases. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009; 23(8): 967-968.

884. Lukas C, Landewe R, Fatenejad S, Van der Heijde D. Subtle changes in the damage seen in the individual joints of patients with rheumatoid arthritis result in both the positive and negative change scores seen in a clinical trial evaluating etanercept alone and in combination with methotrexate. Ann Rheum Dis 2007; 66(Suppl 2): 180.

885. Lukas C, Van der Heijde D, Fatenajad S, Landewe R. Repair of erosions occurs almost exclusively in damaged joints without swelling. Ann Rheum Dis 2010; 69(5): 851-855.

886. Lukina GV, Sigidin IA, Chichasova NV, Balabanova RM, Belenkii AG, Imametdinova GR et al. Use of monoclonal antibodies to tumor necrosis factor (remicade) in rheumatoid arthritis: preliminary results [Russisch]. Ter Arkh 2003; 75(5): 9-12.

887. Lun SWM, Wong CK, Tam LS, Li EK, Lam CWK. Decreased ex vivo production of TNF-α and IL-8 by peripheral blood cells of patients with rheumatoid arthritis after infliximab therapy. Int Immunopharmacol 2007; 7(13): 1668-1677.

888. Lurati A, Marrazza MG, Re KA, Scarpellini M. Relationship between NK cell activation and clinical response in rheumatoid arthritis treated with rituximab. Int J Biomed Sci 2009; 5(2): 92-95.

889. Luzi G, Lagana B, Salemi S, Di Rosa R. Are glucocorticoids a consistent risk factor for infections in rheumatoid arthritis patients under treatment with methotrexate and etanercept? Clin Ter 2009; 160(2): 121-123.

890. Machado P, Santos A, Pereira C, Loureiro C, Silva J, Chieira C et al. Increased prevalence of allergic sensitisation in rheumatoid arthritis patients treated with anti-TNFα. Joint Bone Spine 2009; 76(5): 508-513.

891. Machold KP. Infliximab treatment strategy: dose titration based on response in patients with RA. Nat Clin Pract Rheumatol 2007; 3(9): 494-495.

892. Macias I, Garcia-Perez S, Ruiz-Tudela M, Medina F, Chozas N, Giron-Gonzalez JA. Modification of pro- and antiinflammatory cytokines and vascular-related molecules by tumor necrosis factor-a blockade in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2005; 32(11): 2102-2108.

893. Maher LV, Wilson JG. Successful treatment of rheumatoid vasculitis-associated foot drop with rituximab. Rheumatology 2006; 45(11): 1450-1451.

894. Maillard H, Ornetti P, Grimault L, Ramon JF, Ducamp SM, Saidani T et al. Severe pyogenic infections in patients taking infliximab: a regional cohort study. Joint Bone Spine 2005; 72(4): 330-334.

895. Maimon N, Brunton J, Chan AK, Marras TK. Fatal pulmonary Mycobacterium xenopi in a patient with rheumatoid arthritis receiving etanercept. Thorax 2007; 62(8): 739-740.

896. Mäki-Petaja KM, Hall FC, Booth AD, Wallace SML, Yasmin, Bearcroft PWP et al. Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor-α therapy. Circulation 2006; 114(11): 1185-1192.

897. Malesci D, La Montagna G. Occurrence of cold agglutinin disease in RA patient during etanercept therapy successfully treated with rituximab. Rheumatology 2008; 47(5): 734-735.

898. Malgarini RB, Pimpinella G. Etanercept and methotrexate in rheumatoid arthritis. Lancet 2004; 363(9422): 1733.

899. Malipeddi AS, Rajendran R, Kallarackal G. Disseminated tuberculosis after anti-TNFα treatment. Lancet 2007; 369(9556): 162.

900. Manadan AM, Block JA, Sequeira W. Mycobacteria tuberculosis peritonitis associated with etanercept therapy. Clin Exp Rheumatol 2003; 21(4): 526.

901. Mancarella L, Bobbio-Pallavicini F, Ceccarelli F, Falappone PC, Ferrante A, Malesci D et al. Good clinical response, remission, and predictors of remission in rheumatoid arthritis patients treated with tumor necrosis factor-α blockers: the GISEA study. J Rheumatol 2007; 34(8): 1670-1673.

902. Mangge H, Gindl S, Kenzian H, Schauenstein K. Atopic dermatitis as a side effect of anti-tumor necrosis factor-α therapy. J Rheumatol 2003; 30(11): 2506-2507.

903. Mannik M, Wener M. Treatment of rheumatoid arthritis with a tumor necrosis factor receptor-Fc fusion protein. N Engl J Med 1997; 337(21): 1560.

904. Mansel L. Chronisch-entzündliche Gelenkerkrankungen: langfristig günstiger Krankheitsverlauf bei früher Anti-TNF-α-Therapie. Med Monatsschr Pharm 2009; 32(2): 72-73.

905. Marchesoni A, Arreghini M, Panni B, Battafarano N, Uziel L. Life-threatening reversible bone marrow toxicity in a rheumatoid arthritis patient switched from leflunomide to infliximab. Rheumatology 2003; 42(1): 193-194.

906. Marchesoni A, Zaccara E, Gorla R, Bazzani C, Sarzi-Puttini P, Atzeni F et al. TNF-α antagonist survival rate in a cohort of rheumatoid arthritis patients observed under conditions of standard clinical practice. Ann N Y Acad Sci 2009; 1173: 837-846.

907. Mariette X, Bijlsma JWJ, Herold M, Unnebrink K, Kupper H. Adalimumab (HUMIRA) is as effective when used with other concomitant DMARDs as when used with methotrexate in treating rheumatoid arthritis in widespread clinical practice: the ReAct study. Ann Rheum Dis 2005; 64(Suppl 3): 424.

908. Markatseli TE, Kaltsonoudis ES, Voulgari PV, Zioga A, Drosos AA. Induction of psoriatic skin lesions in a patient with rheumatoid arthritis treated with rituximab. Clin Exp Rheumatol 2009; 27(6): 996-998.

909. Marotte H, Arnaud B, Diasparra J, Zrioual S, Miossec P. Association between the level of circulating bioactive tumor necrosis factor α and the tumor necrosis factor α gene polymorphism at -308 in patients with rheumatoid arthritis treated with a tumor necrosis factor α inhibitor. Arthritis Rheum 2008; 58(5): 1258-1263.

910. Marotte H, Gineyts E, Miossec P, Delmas PD. Effects of infliximab therapy on biological markers of synovium activity and cartilage breakdown in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2009; 68(7): 1197-1200.

911. Marotte H, Maslinski W, Miossec P. Circulating tumour necrosis factor-α bioactivity in rheumatoid arthritis patients treated with infliximab: link to clinical response. Arthritis Res Ther 2005; 7(1): R149-R155.

912. Marotte H, Paintaud G, Watier H, Miossec P. Rituximab-related late-onset neutropenia in a patient with severe rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2008; 67(6): 893-894.

913. Marotte H, Pallot-Prades B, Grange L, Gaudin P, Alexandre C, Miossec P. A 1-year case-control study in patients with rheumatoid arthritis indicates prevention of loss of bone mineral density in both responders and nonresponders to infliximab. Arthritis Res Ther 2007; 9(3): R61.

914. Marotte H, Pallot-Prades B, Grange L, Tebib J, Gaudin P, Alexandre C et al. The shared epitope is a marker of severity associated with selection for, but not with response to, infliximab in a large rheumatoid arthritis population. Ann Rheum Dis 2006; 65(3): 342-347.

915. Marsal S, Granados J, Maymo J, Sanmarti R, Valverde J, Valls-Roc M et al. Infliximab (anti-TNF alfa antibody) treatment for rheumatoid arthritis: two years interim analysis of catalan cohort study performed in routine practice. Ann Rheum Dis 2003; 62(Suppl 1): 415-416.

916. Marshall NJ, Wilson G, Lapworth K, Kay LJ. Patients'perceptions of treatment with anti-TNF therapy for rheumatoid arthritis: a qualitative study. Rheumatology 2004; 43(8): 1034-1038.

917. Marti L, Golmia R, Golmia APF, Paes AT, Guilhen DD, Moreira-Filho CA et al. Alterations in cytokine profile and dendritic cells subsets in peripheral blood of rheumatoid arthritis patients before and after biologic therapy. Ann N Y Acad Sci 2009; 1173: 334-342.

918. Marti L, Scheinberg M. Anti-interleukin 6: first line in rheumatoid arthritis? Clin Rheumatol 2009; 28(8): 877-879.

919. Martin JM, Ricart JM, Alcacer J, Rausell N, Arana G. Adalimumab-induced lupus erythematosus. Lupus 2008; 17(7): 676-678.

920. Martinez-Taboada VM, Val-Bernal JF, Pesquera LC, Fernandez-Llanio NE, Esteban JMP, Blanco R et al. Demyelinating disease and cutaneous lymphocitic vasculitis after etanercept therapy in a patient with rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 2006; 35(4): 322-323.

921. Martini BC. Rheumatoide Arthritis: erhöhtes Herpes-Zoster-Risiko bei Anti-TNF-α-Therapie? Arzneimitteltherapie 2009; 27(7-8): 255-256.

922. Maruotti N, Corrado A, Gaudio A, Cantatore FP. Membranous nephropathy in rheumatoid arthritis: a case report. Clin Exp Rheumatol 2009; 27(5): 840-842.

923. Matsumoto T, Kaneko T, Seto M, Wada H, Kobayashi T, Nakatani K et al. The membrane proteinase 3 expression on neutrophils was downregulated after treatment with infliximab in patients with rheumatoid arthritis. Clin Appl Thromb Hemost 2008; 14(2): 186-192.

924. Mattey DL, Brownfield A, Dawes PT. Relationship between pack-year history of smoking and response to tumor necrosis factor antagonists in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2009; 36(6): 1180-1187.

925. Mavragani CP, La DT, Stohl W, Crow MK. Association of the response to tumor necrosis factor antagonists with plasma type I interferon activity and interferon-β/α ratios in rheumatoid arthritis patients: a post hoc analysis of a predominantly Hispanic cohort. Arthritis Rheum 2010; 62(2): 392-401.

926. Mavropoulos JC, Cuchacovich M, Llanos C, Aguillon JC, Gatica H, Pizzo SV et al. Anti-tumor necrosis factor-α therapy augments dipeptidyl peptidase IV activity and decreases autoantibodies to GRP78/BIP and phosphoglucose isomerase in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2005; 32(11): 2116-2124.

927. Maxwell JR, Potter C, Hyrich KL, Barton A, Worthington J, Isaacs JD et al. Association of the tumour necrosis factor-308 variant with differential response to anti-TNF agents in the treatment of rheumatoid arthritis. Hum Mol Genet 2008; 17(22): 3532-3538.

928. Mayer Y, Balbir-Gurman A, Machtei EE. Anti-tumor necrosis factor-α therapy and periodontal parameters in patients with rheumatoid arthritis. J Periodontol 2009; 80(9): 1414-1420.

929. McCain ME, Quinet RJ, Davis WE. Etanercept and infliximab associated with cutaneous vasculitis. Rheumatology 2002; 41(1): 116-117.

930. McCluggage LK, Hussar DA. New drugs: ustekinumab, tocilizumab, and telavancin hydrochloride. J Am Pharm Assoc 2010; 50(2): 324-327.

931. McGahan L. Etanercept: anti-tumor necrosis factor therapy for rheumatoid arthritis. Issues Emerg Health Technol 1999; (8): 1-6.

932. McGonagle D, Tan AL, Madden J, Taylor L, Emery P. Rituximab use in everyday clinical practice as a first-line biologic therapy for the treatment of DMARD-resistant rheumatoid arthritis. Rheumatology 2008; 47(6): 865-867.

933. McGregor L, Saunders SA, Hunter JA, Murphy E. Acute psychosis in three patients receiving anti-tumour necrosis factor-α therapy. Rheumatology 2008; 47(8): 1254-1255.

934. McIntosh T, Freeman TR. Anakinra shows promise for treating patients with rheumatoid arthritis. J Am Pharm Assoc 2002; 42(4): 660-662.

935. Metyas SK, Tadros RM, Arkfeld DG. Adalimumab-induced noncaseating granuloma in the bone marrow of a patient being treated for rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 2009; 29(4): 437-439.

936. Miceli-Richard C, Comets E, Verstuyft C, Tamouza R, Loiseau P, Ravaud P et al. A single tumour necrosis factor haplotype influences the response to adalimumab in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2008; 67(4): 478-484.

937. Miceli-Richard C, Mariette X. EBV-specific T-cell response and immunosuppression by methotrexate and TNFα antagonists in patients with chronic inflammatory joint disease. Joint Bone Spine 2007; 74(6): 560-562.

938. Michaud K, Wolfe F. The association of rheumatoid arthritis and its treatment with sinus disease. J Rheumatol 2006; 33(12): 2412-2415.

939. Michna S. Etanercept bei RA: das volle Potenzial der frühen Intervention. Journal für Pharmakologie und Therapie 2008; 17(3): 103-104.

940. Michot C, Costes V, Gerard-Dran D, Guillot B, Combes B, Dereure O. Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma in a patient receiving etanercept for rheumatoid arthritis. Br J Dermatol 2009; 160(4): 889-890.

941. Mielke F, Schweigert M. Safe adalimumab therapy for rheumatoid arthritis in a patient with pre-existing multiple myeloma. Nat Clin Pract Rheumatol 2008; 4(4): 218-221.

942. Migliore A, Bizzi E, Lagana B, Altomonte L, Zaccari G, Granata M et al. The safety of anti-TNF agents in the elderly. Int J Immunopathol Pharmacol 2009; 22(2): 415-426.

943. Migliore A, Padalino C, Massafra U, Bizzi E, Tormenta S, Capuano A et al. Intra-articular injections of infliximab in the treatment of inflammatory rheumatic diseases: case reports and review of literature. European Journal of Inflammation 2010; 8(1): 49-54.

944. Miller KL, Sawitzke AD, Doane J. Abatacept and serious respiratory infections in patients with previous lung disease. Clin Rheumatol 2008; 27(12): 1569-1571.

945. Misery L, Perrot JL, Gentil-Perret A, Pallot-Prades B, Cambazard F, Alexandre C. Dermatological complications of etanercept therapy for rheumatoid arthritis. Br J Dermatol 2002; 146(2): 334-335.

946. Mishra R, Singh V, Pritchard CH. Safety of biologic agents after rituximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 2009; 31(4): 481-484.

947. Mitka M. Early rheumatoid arthritis treatments weighed. JAMA 2005; 294(24): 3073-3074.

948. Mittendorf T, Dietz B, Sterz R, Cifaldi MA, Kupper H, Von der Schulenburg JM. Personal and economic burden of late-stage rheumatoid arthritis among patients treated with adalimumab: an evaluation from a patient's perspective. Rheumatology 2008; 47(2): 188-193.

949. Mittendorf T, Dietz B, Sterz R, Kupper H, Cifaldi MA, Von der Schulenburg JM. Improvement and longterm maintenance of quality of life during treatment with adalimumab in severe rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2007; 34(12): 2343-2350.

950. Miyamura T, Sonomoto K, Nakamura M, Horai Y, Takahama S, Ando H et al. Discontinuation of etanercept in patients with rheumatoid arthritis who were in clinical remission. Clin Rheumatol 2010; 29(1): 87-90.

951. Mochizuki T, Momohara S, Ikari K, Okamoto H, Kobayashi S, Tsukahara S et al. The serum concentration of infliximab in cases of autologous blood donation for patients with rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol 2007; 17(1): 24-27.

952. Moen K, Kvalvik AG, Hellem S, Jonsson R, Brun JG. The long-term effect of anti TNF-α treatment on temporomandibular joints, oral mucosa, and salivary flow in patients with active rheumatoid arthritis: a pilot study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2005; 100(4): 433-440.

953. Mogosan C, Stoica V, Mihai C, Macovei L, Ancuta I, Ciofu C et al. Rheumatoid arthritis: travelling biological era a Romanian X-ray population. J Med Life 2009; 2(4): 414-425.

954. Mohan AK, Cote TR, Block JA, Manadan AM, Siegel JN, Braun MM. Tuberculosis following the use of etanercept, a tumor necrosis factor inhibitor. Clin Infect Dis 2004; 39(3): 295-299.

955. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, Oliverio PJ, Sandberg G, Crayton H et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor α therapy for inflammatory arthritides. Arthritis Rheum 2001; 44(12): 2862-2869.

956. Molenaar ETH, Bultink IEM, Dijkmans BAC, Lems WF. Development of fatal tuberculosis in a patient with rheumatoid arthritis after three years of treatment with infliximab: comment on the article by Wolfe et al. Arthritis Rheum 2005; 52(4): 1334-1336.

957. Moller B, Aeberli D, Eggli S, Fuhrer M, Vajtai I, Vogelin E et al. Class-switched B cells display response to therapeutic B-cell depletion in rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther 2009; 11(3): R62.

958. Moller Dohn U, Boonen A, Hetland ML, Hansen MS, Knudsen LS, Hansen A et al. Erosive progression is minimal, but erosion healing rare, in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab: a 1 year investigator-initiated follow-up study using high-resolution computed tomography as the primary outcome measure. Ann Rheum Dis 2009; 68(10): 1585-1590.

959. Molloy E, Ramakrishnan S, Murphy E, Barry M. Morbidity and mortality in rheumatoid patients during treatment with adalimumab and infliximab. Rheumatology 2004; 43(4): 522-523.

960. Molto A, Mateo L, Lloveras N, Olive A, Minguez S. Visceral leishmaniasis and macrophagic activation syndrome in a patient with rheumatoid arthritis under treatment with adalimumab. Joint Bone Spine 2010; 77(3): 271-273.

961. Mor A, Bingham C 3rd, Barisoni L, Lydon E, Belmont HM. Proliferative lupus nephritis and leukocytoclastic vasculitis during treatment with etanercept. J Rheumatol 2005; 32(4): 740-743.

962. Mor A, Mitnick HJ, Greene JB, Azar N, Budnah R, Fetto J. Relapsing oligoarticular septic arthritis during etanercept treatment of rheumatoid arthritis. J Clin Rheumatol 2006; 12(2): 87-89.

963. Moreland L. Infliximab in rheumatoid arthritis. Curr Rheumatol Rep 2004; 6(5): 334-335.

964. Moreland L. Adalimumab in rheumatoid arthritis. Curr Rheumatol Rep 2004; 6(5): 333-334.

965. Moreland LW, Alten R, Van den Bosch F, Appelboom T, Leon M, Emery P et al. Costimulatory blockade in patients with rheumatoid arthritis: a pilot, dose-finding, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating CTLA-4Ig and LEA29Y eighty-five days after the first infusion. Arthritis Rheum 2002; 46(6): 1470-1479.

966. Moreland LW, Cohen SB, Baumgartner SW, Tindall EA, Bulpitt K, Martin R et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2001; 28(6): 1238-1244.

967. Moreland LW, Weinblatt ME, Keystone EC, Kremer JM, Martin RW, Schiff MH et al. Etanercept treatment in adults with established rheumatoid arthritis: 7 years of clinical experience. J Rheumatol 2006; 33(5): 854-861.

968. Mori S. A relationship between pharmacokinetics (PK) and the efficacy of infliximab for patients with rheumatoid arthritis: characterization of infliximab-resistant cases and PK-based modified therapy. Mod Rheumatol 2007; 17(2): 83-91.

969. Mori S, Imamura F, Kiyofuji C, Ito K, Koga Y, Honda I et al. Pneumocystis jiroveci pneumonia in a patient with rheumatoid arthritis as a complication of treatment with infliximab, anti-tumor necrosis factor α neutralizing antibody. Mod Rheumatol 2006; 16(1): 58-62.

970. Mori S, Imamura F, Kiyofuji C, Sugimoto M. Development of interstitial pneumonia in a rheumatoid arthritis patient treated with infliximab, an anti-tumor necrosis factor α-neutralizing antibody. Mod Rheumatol 2006; 16(4): 251-255.

971. Mori S, Tomita Y, Horikawa T, Cho I, Sugimoto M. Delayed spinal infection after laminectomy in a patient with rheumatoid arthritis interruptedly exposed to anti-tumor necrosis factor α agents. Clin Rheumatol 2008; 27(7): 937-939.

972. Morozzi G, Fabbroni M, Bellisai F, Cucini S, Simpatico A, Galeazzi M. Low serum level of COMP, a cartilage turnover marker, predicts rapid and high ACR70 response to adalimumab therapy in rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2007; 26(8): 1335-1338.

973. Moss ML, Sklair-Tavron L, Nudelman R. Drug insight: tumor necrosis factor-converting enzyme as a pharmaceutical target for rheumatoid arthritis. Nat Clin Pract Rheumatol 2008; 4(6): 300-309.

974. Mufti AH, Toye BW, McKendry RRJ, Angel JB. Mycobacterium abscessus infection after use of tumor necrosis factor α inhibitor therapy: case report and review of infectious complications associated with tumor necrosis factor α inhibitor use. Diagn Microbiol Infect Dis 2005; 53(3): 233-238.

975. Mugnier B, Roudier J. Tumor necrosis factor α haplotypes versus tumor necrosis factor α -308 G/A polymorphism in the prediction of infliximab treatment efficacy in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2004; 50(12): 4075-4076.

976. Mulherin D, Sheeran TP. Clinical image: hidden costs of anti-tumor necrosis factor α therapy. Arthritis Rheum 2003; 48(3): 868.

977. Mullan RH, Matthews C, Bresnihan B, FitzGerald O, King L, Poole AR et al. Early changes in serum type II collagen biomarkers predict radiographic progression at one year in inflammatory arthritis patients after biologic therapy. Arthritis Rheum 2007; 56(9): 2919-2928.

978. Mulleman D, Chu Miow Lin D, Ducourau E, Emond P, Ternant D, Magdelaine-Beuzelin C et al. Trough infliximab concentrations predict efficacy and sustained control of disease activity in rheumatoid arthritis. Ther Drug Monit 2010; 32(2): 232-236.

979. Mulleman D, Meric JC, Paintaud G, Ducourau E, Magdelaine-Beuzelin C, Valat JP et al. Infliximab concentration monitoring improves the control of disease activity in rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther 2009; 11(6): R178.

980. Muller-Ladner ULF. In early RA, combination therapy with prednisone or infliximab leabs to earlier functional improvement and minor radiographic progression than other treatment strategies: comment. Clin Exp Rheumatol 2006; 24(4): 354-356.

981. Murphy G, Schmidt-Martin D, Hynes BG, Harney S. Systemic listeriosis with adalimumab therapy. J Clin Rheumatol 2009; 15(7): 369-370.

982. Musallam KM, Arayssi T, Taher AT, Kanj N, Uthman I. The use of biological therapy in refractory rheumatic diseases other than rheumatoid arthritis: experience at a tertiary care center in Lebanon. Rheumatol Int 2009; 29(10): 1255-1257.

983. Musial J, Undas A, Celinska-Lowenhoff M. Polymyositis associated with infliximab treatment for rheumatoid arthritis. Rheumatology 2003; 42(12): 1566-1568.

984. Nadarajah K, Pritchard C. Listeria monocytogenes septic arthritis in a patient treated with etanercept for rheumatoid arthritis. J Clin Rheumatol 2005; 11(2): 120-122.

985. Nagamine R, Chen W, Hara T, Kondo K, Sugioka Y. Immediate reduction of white blood cell count after tocilizumab administration was observed in some cases. Mod Rheumatol 2009; 19(3): 348-350.

986. Nagashima T, Minota S. Long-term tocilizumab therapy in a patient with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis B. Rheumatology 2008; 47(12): 1838-1840.

987. Nagashima T, Okubo-Fornbacher H, Aoki Y, Kamata Y, Kimura H, Kamimura T et al. Increase in plasma levels of adiponectin after administration of anti-tumor necrosis factor agents in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2008; 35(5): 936-938.

988. Nair KV, Tang B, Van Den Bos J, Zhang V, Saseen JJ, Naim A et al. Categorization of infliximab dose changes and healthcare utilization and expenditures for patients with rheumatoid arthritis in commercially insured and Medicare-eligible populations. Curr Med Res Opin 2009; 25(2): 303-314.

989. Nakahara H, Song J, Sugimoto M, Hagihara K, Kishimoto T, Yoshizaki K et al. Anti-interleukin-6 receptor antibody therapy reduces vascular endothelial growth factor production in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2003; 48(6): 1521-1529.

990. Nakamura I, Omata Y, Naito M, Ito K. Blockade of interleukin 6 signaling induces marked neutropenia in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2009; 36(2): 459-460.

991. Nakashima C, Tanioka M, Takahashi K, Miyachi Y. Diffuse large B-cell lymphoma in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. Clin Exp Dermatol 2008; 33(4): 437-439.

992. Nakou M, Katsikas G, Sidiropoulos P, Bertsias G, Papadimitraki E, Raptopoulou A et al. Rituximab therapy reduces activated B cells in both the peripheral blood and bone marrow of patients with rheumatoid arthritis: depletion of memory B cells correlates with clinical response. Arthritis Res Ther 2009; 11(4): R131.

993. Narayana N, Gifford R, Giannini P, Casey J. Oral histoplasmosis: an unusual presentation. Head Neck 2009; 31(2): 274-277.

994. Narayanan K, Bhakuni DS, Garg OP. Experience with rituximab in rheumatoid arthritis. Indian Journal of Rheumatology 2009; 4(3): 136-137.

995. Naredo E, Moller I, Cruz A, Carmona L, Garrido J. Power Doppler ultrasonographic monitoring of response to anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2008; 58(8): 2248-2256.

996. Navarro Sarabia F, Ariza Ariza R, Hernandez Cruz B, Villanueva I. Adalimumab for treating rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2006; 33(6): 1075-1081.

997. Navarro-Sarabia F, Ruiz-Montesinos D, Hernandez B, Navarro-Compan V, Marsal S, Barcelo M et al. DAS-28-based EULAR response and HAQ improvement in rheumatoid arthritis patients switching between TNF antagonists. BMC Musculoskelet Disord 2009; 10: 91.

998. Nawata M, Saito K, Nakayamada S, Tanaka Y. Discontinuation of infliximab in rheumatoid arthritis patients in clinical remission. Mod Rheumatol 2008; 18(5): 460-464.

999. Nerome Y, Imanaka H, Nonaka Y, Tsuru Y, Maeno N, Takezaki T et al. A case of planned pregnancy with an interruption in infliximab administration in a 27-year-old female patient with rheumatoid-factor-positive polyarthritis juvenile idiopathic arthritis which improved after restarting infliximab and methotrexate. Mod Rheumatol 2008; 18(2): 189-192.

1000. Netea MG, Radstake T, Joosten LA, Van der Meer JWM, Barrera P, Kullberg BJ. Salmonella septicemia in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: association with decreased interferon-gamma production and Toll-like receptor 4 expression. Arthritis Rheum 2003; 48(7): 1853-1857.

1001. Neven N, Vis M, Voskuyl AE, Wolbink GJ, Nurmohamed MT, Dijkmans BAC et al. Adverse events in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab in daily clinical practice. Ann Rheum Dis 2005; 64(4): 645-646.

1002. Newton SM, Mackie SL, Martineau AR, Wilkinson KA, Kampmann B, Fisher C et al. Reduction of chemokine secretion in response to mycobacteria in infliximab-treated patients. Clin Vaccine Immunol 2008; 15(3): 506-512.

1003. Ng CM, Bruno R, Combs D, Davies B. Population pharmacokinetics of rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) in rheumatoid arthritis patients during a phase II clinical trial. J Clin Pharmacol 2005; 45(7): 792-801.

1004. Nicaise Roland P, Grootenboer Mignot S, Bruns A, Hurtado M, Palazzo E, Hayem G et al. Antibodies to mutated citrullinated vimentin for diagnosing rheumatoid arthritis in anti-CCP-negative patients and for monitoring infliximab therapy. Arthritis Res Ther 2008; 10(6): R142.

1005. Nikas SN, Voulgari PV, Alamanos Y, Papadopoulos CG, Venetsanopoulou AI, Georgiadis AN et al. Efficacy and safety of switching from infliximab to adalimumab: a comparative controlled study. Ann Rheum Dis 2006; 65(2): 257-260.

1006. Nikas SN, Voulgari PV, Drosos AA. Urticaria and angiedema-like skin reactions in a patient treated with adalimumab. Clin Rheumatol 2007; 26(5): 787-788.

1007. Nishida K, Okada Y, Nawata M, Saito K, Tanaka Y. Induction of hyperadiponectinemia following long-term treatment of patients with rheumatoid arthritis with infliximab (IFX), an anti-TNF-α antibody. Endocr J 2008; 55(1): 213-216.

1008. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. Ann Rheum Dis 2009; 68(10): 1580-1584.

1009. Nishimoto N, Terao K, Mima T, Nakahara H, Takagi N, Kakehi T. Mechanisms and pathologic significances in increase in serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis and Castleman disease. Blood 2008; 112(10): 3959-3964.

1010. Nishimoto N, Yoshizaki K, Maeda K, Kuritani T, Deguchi H, Sato B et al. Toxicity, pharmacokinetics, and dose-finding study of repetitive treatment with the humanized anti-interleukin 6 receptor antibody MRA in rheumatoid arthritis: phase I/II clinical study. J Rheumatol 2003; 30(7): 1426-1435.

1011. Nishio S, Yamamoto T, Kaneko K, Tanaka-Matsumoto N, Muraoka S, Kaburaki M et al. Pharmacokinetic study and Fcγ receptor gene analysis in two patients with rheumatoid arthritis controlled by low-dose infliximab. Mod Rheumatol 2009; 19(3): 329-333.

1012. Nissinen R, Leirisalo-Repo M, Peltomaa R, Palosuo T, Vaarala O. Cytokine and chemokine receptor profile of peripheral blood mononuclear cells during treatment with infliximab in patients with active rheumatoidarthritis. Ann Rheum Dis 2004; 63(6): 681-687.

1013. Noguera-Pons R, Borras-Blasco J, Romero-Crespo I, Anton-Torres R, Navarro-Ruiz A, Gonzalez-Ferrandez JA. Optic neuritis with concurrent etanercept and isoniazid therapy. Ann Pharmacother 2005; 39(12): 2131-2135.

1014. Nordstrom DC, Konttinen L, Korpela M, Tiippana-Kinnunen T, Eklund K, Forsberg S et al. Classic disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) in combination with infliximab: the Finnish experience. Rheumatol Int 2006; 26(8): 741-748.

1015. Nowlan ML, Drewe E, Bulsara H, Esposito N, Robins RA, Tighe PJ et al. Systemic cytokine levels and the effects of etanercept in TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) involving a C33Y mutation in TNFRSF1A. Rheumatology 2006; 45(1): 31-37.

1016. Nozaki Y, Nagare Y, Hino S, Yano T, Kishimoto K, Shimazu H et al. Therapeutic strategy and significance of serum rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis during infliximab treatment. Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi 2010; 33(3): 135-141.

1017. Nozawa K, Fujishiro M, Kawasaki M, Kaneko H, Iwabuchi K, Yanagida M et al. Connective tissue growth factor promotes articular damage by increased osteoclastogenesis in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther 2009; 11(6): R174.

1018. Oberpichler-Schwenk H. TNF-Antagonisten zur Rheumatherapie. Med Monatsschr Pharm 1999; 22(11): 334-339.

1019. Oberstein EM, Kromo O, Tozman EC. Type I reaction of Hansen's disease with exposure to adalimumab: a case report. Arthritis Rheum 2008; 59(7): 1040-1043.

1020. Oda S, Fujinaga H, Takahashi K. Infectious myositis involving the piriformis in a patient with rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol 2006; 16(4): 260-263.

1021. Odai T, Matsunawa M, Takahashi R, Wakabayashi K, Isozaki T, Yajima N et al. Correlation of CX3CL1 and CX3CR1 levels with response to infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2009; 36(6): 1158-1165.

1022. O'Dell JR. Anticytokine therapy: a new era in the treatment of rheumatoid arthritis? N Engl J Med 1999; 340(4): 310-312.

1023. O'Dell JR, Petersen K, Leff R, Palmer W, Schned E, Blakely K et al. Etanercept in combination with sulfasalazine, hydroxychloroquine, or gold in the treatment of rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2006; 33(2): 213-218.

1024. Odessey E, Cohn A, Beaman K, Schechter L. Invasive mucormycosis of the maxillary sinus: extensive destruction with an indolent presentation. Surg Infect (Larchmt) 2008; 9(1): 91-98.

1025. Ogata A, Terabe F, Nakanishi K, Kawai M, Kuwahara Y, Hirano T et al. Etanercept improved primary biliary cirrhosis associated with rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine 2009; 76(1): 105-107.

1026. Ogawa H, Itokazu M, Ito Y, Matsumoto K, Takigami I. Quality of life evaluated by short form-8 in patients with rheumatoid arthritis who were receiving infusion of infliximab. Mod Rheumatol 2009; 19(1): 27-32.

1027. Ogawa J, Harigai M, Akashi T, Nagasaka K, Suzuki F, Tominaga S et al. Exacerbation of chronic active Epstein-Barr virus infection in a patient with rheumatoid arthritis receiving humanised anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody. Ann Rheum Dis 2006; 65(12): 1667-1669.

1028. Ognenovski VM, Ojo TC, Fox DA. Etanercept-associated pulmonary granulomatous inflammation in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2008; 35(11): 2279-2282.

1029. Oguz FM, Oguz A, Uzunlulu M. The effect of infliximab treatment on insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. Acta Clin Belg 2007; 62(4): 218-222.

1030. Oh J, Arkfeld DG, Horwitz DA. Development of Crohn's disease in a patient taking etanercept. J Rheumatol 2005; 32(4): 752-753.

1031. Ohsugi Y, Kishimoto T. The recombinant humanized anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab, an innovative drug for the treatment of rheumatoid arthritis. Expert Opin Biol Ther 2008; 8(5): 669-681.

1032. Okada SK, Siegel JN. Risk of serious infections and malignancies with anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis. JAMA 2006; 296(18): 2201-2202.

1033. Okamoto H. Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2006; 355(19): 2047.

1034. Okamoto H, Kamatani N. Rituximab for rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2004; 351(18): 1909.

1035. Olsen N. Alternatives to methotrexate for infliximab combination therapy in rheumatoid arthritis. Nat Clin Pract Rheumatol 2006; 2(9): 472-473.

1036. Olsen N. Anti-TNF switching: effect on outcomes in patients with RA. Nat Clin Pract Rheumatol 2007; 3(8): 430-431.

1037. Olsen NJ, Stein CM. New drugs for rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2004; 350(21): 2167-2179.

1038. Olszynski W, Tannenbaum H, Starr M, Gagne M. Effectiveness of adalimumab in a multicenter, clinic-based cohort in Canada. J Rheumatol 2010; 37(6 Suppl 2): 1303.

1039. Olszynski W, Tannenbaum H, Starr M, Gagne M. Factors impacting adherence to therapy in canadian patients with rheumatoid arthritis: a multicenter, clinic-based cohort study. J Rheumatol 2010; 37(6 Suppl 2): 1340.

1040. Omdal R, Gunnarsson R. The effect of interleukin-1 blockade on fatigue in rheumatoid arthritis: a pilot study. Rheumatol Int 2005; 25(6): 481-484.

1041. Ongaro A, De Mattei M, Pellati A, Caruso A, Ferretti S, Masieri FF et al. Can tumor necrosis factor receptor II gene 676T>G polymorphism predict the response grading to anti-TNFα therapy in rheumatoid arthritis? Rheumatol Int 2008; 28(9): 901-908.

1042. Oqueka T, Schultz H, Moosig F. Gutes Ansprechen eines pulmonalen Rheumaknoten auf Rituximab. Z Rheumatol 2009; 68(4): 343-344.

1043. Ornetti P, Solau E, Gaudin P, Sibilia J, Berthelot JM, Puechal X et al. Increase in methotrexate dose in patients with rheumatoid arthritis who have an inadequate response to infliximab. Ann Rheum Dis 2005; 64(9): 1379-1380.

1044. Orr T, Noon A. An acutely erythematous, oedematous penis and antecubital fossae rash in a patient taking etanercept: a case report. Cases J 2009; 2: 9116

1045. Oslejskova L, Grigorian M, Hulejova H, Vencovsky J, Pavelka K, Klingelhofer J et al. Metastasis-inducing S100A4 protein is associated with the disease activity of rheumatoid arthritis. Rheumatology 2009; 48(12): 1590-1594.

1046. Ostanek L, Pawlik A, Brzosko I, Brzosko M, Sterna R, Drozdzik M et al. The urinary excretion of pyridinoline and deoxypyridinoline during rheumatoid arthritis therapy with infliximab. Clin Rheumatol 2004; 23(3): 214-217.

1047. Ostergaard M, Duer A, Nielsen H, Johansen JS, Narvestad E, Ejbjerg BJ et al. Magnetic resonance imaging for accelerated assessment of drug effect and prediction of subsequent radiographic progression in rheumatoid arthritis: a study of patients receiving combined anakinra and methotrexate treatment. Ann Rheum Dis 2005; 64(10): 1503-1506.

1048. Ostergaard M, Unkerskov J, Friis M, Petri A, Andersen LS, Tarp U et al. Infliximab and etanercept reduce rheumatoid disease activity significantly, but clinical remission is only reached in 24% of visits: results from the Danish Database for Biological Therapies in Rheumatology. Ann Rheum Dis 2003; 62(Suppl 1): 160.

1049. Ostergaard M, Unkerskov J, Krogh NS, Friis M, Ravn T, Petri A et al. Poor remission rates but long drug survival in rheumatoid arthritis patients treated with infliximab or etanercept: results from the nationwide Danish "Danbio" database. Ann Rheum Dis 2005; 64(Suppl 3): 59-60.

1050. Ostergaard M, Unkerskov J, Linde L, Krogh NS, Ravn T, Ringsdal VS et al. Low remission rates but long drug survival in rheumatoid arthritis patients treated with infliximab or etanercept: results from the nationwide Danish DANBIO database. Scand J Rheumatol 2007; 36(2): 151-154.

1051. Ostor AJK, Chilvers ER, Somerville MF, Lim AYN, Lane SE, Crisp AJ et al. Pulmonary complications of infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2006; 33(3): 622-628.

1052. Ostor AJK, Crisp AJ, Somerville MF, Scott DGI. Fatal exacerbation of rheumatoid arthritis associated fibrosing alveolitis in patients given infliximab. BMJ 2004; 329(7477): 1266.

1053. Ostuni P, Botsios C, Punzi L, Sfriso P, Todesco S. Hepatitis B reactivation in a chronic hepatitis B surface antigen carrier with rheumatoid arthritis treated with infliximab and low dose methotrexate. Ann Rheum Dis 2003; 62(7): 686-687.

1054. Ottaviani S, Cerf-Payrastre I, Kemiche F, Pertuiset E. Adalimumab-induced neutropenia in a patient with rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine 2009; 76(3): 312-313.

1055. Ottolenghi L, Bertele V, Garattini S. Limits of add-on trials: antirheumatic drugs. Eur J Clin Pharmacol 2009; 65(1): 33-41.

1056. Owczarczyk K, Maizus K, Roehrs T, Saech J, Batz-Bazzanella P, Aibrecht K et al. The clinical efficacy of repeated courses of rituximab and the kinetics of B cell depletion in primary rituximab non-responders. Arthritis Rheum 2008; 58(9 Suppl S): S538-S539.

1057. Ozgocmen S, Ozdemir H, Kiris A, Bozgeyik Z, Ardicoglu O. Clinical evaluation and power Doppler sonography in rheumatoid arthritis: evidence for ongoing synovial inflammation in clinical remission. South Med J 2008; 101(3): 240-245.

1058. Pagliano P, Attanasio V, Fusco U, Mohamed DA, Rossi M, Faella FS. Does etanercept monotherapy enhance the risk of listeria monocytogenes meningitis? Ann Rheum Dis 2004; 63(4): 462-463.

1059. Palanichamy A, Roll P, Theiss R, Dorner T, Tony HP. Modulation of molecular imprints in the antigen-experienced B cell repertoire by rituximab. Arthritis Rheum 2008; 58(12): 3665-3674.

1060. Paleolog EM, Young S, Stark AC, McCloskey RV, Feldmann M, Maini RN. Modulation of angiogenic vascular endothelial growth factor by tumor necrosis factor α and interleukin-1 in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1998; 41(7): 1258-1265.

1061. Pallavicini FB, Caporali R, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Bazzani C, Gorla R et al. Tumour necrosis factor antagonist therapy and cancer development: analysis of the LORHEN registry. Autoimmun Rev 2010; 9(3): 175-180.

1062. Pamuk ON, Harmandar F. A case of cervical spine meningioma following etanercept use in a patient with RA. Nat Rev Rheumatol 2009; 5(8): 457-460.

1063. Papadaki HA, Kritikos HD, Gemetzi C, Koutala H, Marsh JCW, Boumpas DT et al. Bone marrow progenitor cell reserve and function and stromal cell function are defective in rheumatoid arthritis: evidence for a tumor necrosis factor α-mediated effect. Blood 2002; 99(5): 1610-1619.

1064. Papadaki HA, Kritikos HD, Valatas V, Boumpas DT, Eliopoulos GD. Anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis is associated with increased apoptosis of bone marrow erythroid cells: improvement following anti-tumor necrosis factor-α antibody therapy. Blood 2002; 100(2): 474-482.

1065. Parekh K, Ching D, Rahman MU, Stamp LK. Onset of Wegener's granulomatosis during therapy with golimumab for rheumatoid arthritis: a rare adverse event? Rheumatology 2010; 49(9): 1785-1787.

1066. Parietti V, Chifflot H, Sibilia J, Muller S, Monneaux F. Rituximab treatment overcomes reduction of regulatory iNKT cells in patients with rheumatoid arthritis. Clin Immunol 2010; 134(3): 331-339.

1067. Park JH, Seo GY, Lee JS, Kim TH, Yoo DH. Positive conversion of tuberculin skin test and performance of interferon release assay to detect hidden tuberculosis infection during anti-tumor necrosis factor agent trial. J Rheumatol 2009; 36(10): 2158-2163.

1068. Park MC, Chung SJ, Park YB, Lee SK. Relationship of serum TWEAK level to cytokine level, disease activity, and response to anti-TNF treatment in patients with rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 2008; 37(3): 173-178.

1069. Park SH, Kim CG, Kim JY, Choe JY. Spontaneous regression of EBV-associated diffuse lymphoproliferative disease in a patient with rheumatoid arthritis after discontinuation of etanercept treatment. Rheumatol Int 2008; 28(5): 475-477.

1070. Parra Ruiz J, Ortego Centeno N, Raya Alvarez E. Development of tuberculosis in a patient treated with infliximab who had received prophylactic therapy with isoniazid. J Rheumatol 2003; 30(7): 1657-1658.

1071. Pathare SK, Heycock C, Hamilton J. TNFα blocker-induced thrombocytopenia. Rheumatology 2006; 45(10): 1313-1314.

1072. Pavelka K, Gatterova J, Tegzova D, Jarosova K, Tomasova Studynkova J, Svobodnik A et al. Radiographic progression of rheumatoid arthritis in patients from the Czech National Registry receiving infliximab treatment. Clin Exp Rheumatol 2007; 25(4): 540-545.

1073. Pavelka K, Gatterova J, Vencovsky J, Sedova L, Chroust K. Radiographic progression of rheumatoid arthritis in real clinical practice results in national registry ATTRA [Tschechisch]. Rheumatologia 2009; 23(1): 7-11.

1074. Pavletic SZ, Klassen LW, Pope R, O'Dell JR, Traynor AE, Haire CE et al. Treatment of relapse after autologous blood stem cell transplantation for severe rheumatoid arthritis. J Rheumatol Suppl 2001; 64: 28-31.

1075. Pawlik A, Ostanek L, Brzosko I, Brzosko M, Masiuk M, Machalinski B et al. Therapy with infliximab decreases the CD4+CD28- T cell compartment in peripheral blood in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 2004; 24(6): 351-354.

1076. Pedersen SJ, Hetland ML, Ostergaard M. Treatment of rheumatoid arthritis with adalimumab: results from a Cochrane review [Dänisch]. Ugeskr Laeger 2006; 168(35): 2899-2903.

1077. Pena-Sagredo JL, Hernandez MV, Fernandez-Llanio N, Gimenez-Ubeda E, Munoz-Fernandez S, Ortiz A et al. Listeria monocytogenes infection in patients with rheumatic diseases on TNF-α antagonist therapy: the Spanish Study Group experience. Clin Exp Rheumatol 2008; 26(5): 854-859.

1078. Peno-Green L, Lluberas G, Kingsley T, Brantley S. Lung injury linked to etanercept therapy. Chest 2002; 122(5): 1858-1860.

1079. Perdriger A, Mariette X, Kuntz JL, Brocq O, Kara-Terki R, Loet XL et al. Safety of infliximab used in combination with leflunomide or azathioprine in daily clinical practice. J Rheumatol 2006; 33(5): 865-869.

1080. Perera LC, Tymms KE, Wilson BJ, Shadbolt B, Brook AS, Dorai Raj AK et al. Etanercept in severe active rheumatoid arthritis: first Australian experience. Intern Med J 2006; 36(10): 625-631.

1081. Pers JO, Saraux A, Pierre R, Youinou P. Anti-TNF-α immunotherapy is associated with increased gingival inflammation without clinical attachment loss in subjects with rheumatoid arthritis. J Periodontol 2008; 79(9): 1645-1651.

1082. Pestell K. Anakinra for arthritis. Trends Pharmacol Sci 2001; 22(8): 401.

1083. Peters MJL, Vis M, Van Halm VP, Wolbink GJ, Voskuyl AE, Lems WF et al. Changes in lipid profile during infliximab and corticosteroid treatment in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2007; 66(7): 958-961.

1084. Peters MJL, Welsh P, McInnes IB, Wolbink G, Dijkmans BAC, Sattar N et al. Tumour necrosis factor α blockade reduces circulating N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with active rheumatoid arthritis: results from a prospective cohort study. Ann Rheum Dis 2010; 69(7): 1281-1285.

1085. Peterson JR, Hsu FC, Simkin PA, Wener MH. Effect of tumour necrosis factor α antagonists on serum transaminases and viraemia in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C infection. Ann Rheum Dis 2003; 62(11): 1078-1082.

1086. Petitpain N, Gambier N, Wahl D, Chary-Valckenaere I, Loeuille D, Gillet P. Arterial and venous thromboembolic events during anti-TNF therapy: a study of 85 spontaneous reports in the period 2000-2006. Biomed Mater Eng 2009; 19(4-5): 355-364.

1087. Pfeiffer M, Koller M, Wanivenhaus A, Trieb K. Postoperative Infektion unter Adalimumab. Z Rheumatol 2006; 65(8): 725-727.

1088. Pham TNQ, Rahman P, Richardson VJ. Divergent effects of infliximab and anakinra therapies on macrophage phenotype from patients with refractory rheumatoid arthritis. Int J Immunopathol Pharmacol 2010; 23(2): 491-501.

1089. Phillips K, Husni ME, Karlson EW, Coblyn JS. Experience with etanercept in an academic medical center: are infection rates increased? Arthritis Rheum 2002; 47(1): 17-21.

1090. Pincus T, Amara I, Koch G, Segurado O. Adalimumab clinical trial results in patients with rheumatoid arthritis (RA) provide proposed improvement categories for a routine assessment of patient index data (RAPID3). Arthritis Rheum 2008; 58(9 Suppl S): S536-S537.

1091. Pincus T, Amara I, Segurado OG, Bergman M, Koch GG. Relative efficiencies of physician/assessor global estimates and patient questionnaire measures are similar to or greater than joint counts to distinguish adalimumab from control treatments in rheumatoid arthritis clinical trials. J Rheumatol 2008; 35(2): 201-205.

1092. Pincus T, Yazici Y, Van Vollenhoven R. Why are only 50% of courses of anti-tumor necrosis factor agents continued for only 2 years in some settings? Need for longterm observations in standard care to complement clinical trials. J Rheumatol 2006; 33(12): 2372-2375.

1093. Pincus T, Yazici Y, Yazici H, Kavanaugh AF, Kremer JM, Wolfe F. Radiographic benefit without clinical improvement in infliximab-treated patients with rheumatoid arthritis: comment on the article by Smolen et al. Arthritis Rheum 2005; 52(12): 4044-4045.

1094. Pinto JA, Rego I, Rodriguez-Gomez M, Canete JD, Fernandez-Lopez C, Freire M et al. Polymorphisms in genes encoding tumor necrosis factor-α and HLA-DRB1 are not associated with response to infliximab in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2008; 35(1): 177-178.

1095. Pisetsky DS. Tumor necrosis factor blockers in rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2000; 342(11): 810-811.

1096. Pittoni V, Bombardieri M, Spinelli FR, Scrivo R, Alessandri C, Conti F et al. Anti-tumour necrosis factor (TNF) α treatment of rheumatoid arthritis (infliximab) selectively down regulates the production of interleukin (IL) 18 but not of IL12 and IL13. Ann Rheum Dis 2002; 61(8): 723-725.

1097. Pixley J, Wolf B, O'Neill W. Membranous glomerulopathy associated with rheumatoid arthritis may respond to rituximab. Scand J Rheumatol 2008; 37(4): 313-314.

1098. Pocock JM, Vasconcelos JC, Ostor AJK. Assessment of anti-TNF- α efficacy in rheumatoid arthritis: s 3 months sufficient? Rheumatology 2008; 47(7): 1073-1076.

1099. Pollono E. Infliximab and statins in rheumatoid arthritis. Endocr J 2008; 55(5): 947.

1100. Popa C, Leandro MJ, Cambridge G, Edwards JCW. Repeated B lymphocyte depletion with rituximab in rheumatoid arthritis over 7 yrs. Rheumatology 2007; 46(4): 626-630.

1101. Popa C, Netea MG, Barrera P, Radstake TRDS, Van Riel PL, Kullberg BJ et al. Cytokine production of stimulated whole blood cultures in rheumatoid arthritis patients receiving short-term infliximab therapy. Cytokine 2005; 30(2): 72-77.

1102. Popa C, Netea MG, De Graaf J, Van den Hoogen FHJ, Radstake TRDJ, Toenhake-Dijkstra H et al. Circulating leptin and adiponectin concentrations during tumor necrosis factor blockade in patients with active rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2009; 36(4): 724-730.

1103. Popa C, Netea MG, Radstake T, Van der Meer JWM, Stalenhoef AFH, Van Riel PLCM et al. Influence of anti-tumour necrosis factor therapy on cardiovascular risk factors in patients with active rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2005; 64(2): 303-305.

1104. Popa C, Netea MG, Radstake TRDS, Van Riel PL, Barrera P, Van der Meer JWM. Markers of inflammation are negatively correlated with serum leptin in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2005; 64(8): 1195-1198.

1105. Popa C, Van den Hoogen FHJ, Radstake TRDJ, Netea MG, Eijsbouts AE, Den Heijer M et al. Modulation of lipoprotein plasma concentrations during long-term anti-TNF therapy in patients with active rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2007; 66(11): 1503-1507.

1106. Popa C, Van Tits LJH, Barrera P, Lemmers HLM, Van den Hoogen FHJ, Van Riel PLCM et al. Anti-inflammatory therapy with tumour necrosis factor α inhibitors improves high-density lipoprotein cholesterol antioxidative capacity in rheumatoid arthritis patients. Ann Rheum Dis 2009; 68(6): 868-872.

1107. Pope J, Van Vollenhoven RF, Emery P. Long-term safety of rituximab: 6-year follow-up of the rheumatoid arthritis (RA) clinical trials and re-treatment population. J Rheumatol 2009; 36(11): 2603.

1108. Portales P, Fabre S, Vincent T, Desmetz C, Reant B, Noel D et al. Peripheral blood T4 cell surface CCR5 density as a marker of activity in rheumatoid arthritis treated with anti-CD20 monoclonal antibody. Immunology 2009; 128(1 Suppl): e738-e745.

1109. Posten W, Swan J. Recurrence of alopecia areata in a patient receiving etanercept injections. Arch Dermatol 2005; 141(6): 759-760.

1110. Poteliakhoff A. Etanercept and methotrexate in rheumatoid arthritis. Lancet 2004; 363(9422): 1734.

1111. Potter C, Cordell HJ, Barton A, Daly AK, Hyrich KL, Mann DA et al. Association between anti-tumour necrosis factor treatment response and genetic variants within the TLR and NFκB signalling pathways. Ann Rheum Dis 2010; 69(7): 1315-1320.

1112. Potter C, Gibbons LJ, Bowes JD, Cordell HJ, Hyrich K, Isaacs JD et al. Polymorphisms spanning the TNFR2 and TACE genes do not contribute towards variable anti-TNF treatment response. Pharmacogenet Genomics 2010; 20(5): 338-341.

1113. Potter C, Hyrich KL, Tracey A, Lunt M, Plant D, Symmons DPM et al. Association of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide positivity, but not carriage of shared epitope or PTPN22 susceptibility variants, with anti-tumour necrosis factor response in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2009; 68(1): 69-74.

1114. Prescott K, Costner M, Cohen S, Kazi S. Tumor necrosis factor-α inhibitor associated ulcerative colitis. Am J Med Sci 2007; 333(3): 137-139.

1115. Priori R, Alessandri C, Magrini L, Cassara EAM, Ceccarelli F, Modesti M et al. Nucleosome accumulation and reduction of C-reactive protein are associated with the generation of anti-nuclear antibodies in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, but not with etanercept. Ann Rheum Dis 2009; 68(9): 1514-1516.

1116. Provenzano G, Ferrante M, Spataro M, Simon G. Etanercept treatment in patients with rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. Ann Rheum Dis 2006; 65(Suppl 2): 344.

1117. Prupas M. Reactions to infliximab in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2005; 32(7): 1411.

1118. Puszczewicz MJ, Ociepa-Zawal M. Co-present rheumatoid arthritis and gout successfully treated with abatacept. Clin Rheumatol 2009; 28(1): 105.

1119. Pyrpasopoulou A, Douma S, Triantafyllou A, Simoulidou E, Samara M, Parapanisiou E et al. Response to rituximab and timeframe to relapse in rheumatoid arthritis patients: association with B-cell markers. Mol Diagn Ther 2010; 14(1): 43-48.

1120. Quartuccio L, De Re V, Fabris M, Marzotto A, Franzolini N, Gasparotto D et al. Atypical lymphoproliferation progressing into B-cell lymphoma in rheumatoid arthritis treated with different biological agents: clinical course and molecular characterization. Haematologica 2006; 91(5): 691-694.

1121. Quartuccio L, De Vita S. Comment on: Rheumatoid factor positivity rather than anti-CCP positivity, a lower disability and a lower number of anti-TNF agents failed are associated with response to rituximab in rheumatoid arthritis; reply. Rheumatology 2010; 49(9): 1796-1797.

1122. Quartuccio L, Fabris M, Salvin S, Atzeni F, Saracco M, Benucci M et al. Rheumatoid factor positivity rather than anti-CCP positivity, a lower disability and a lower number of anti-TNF agents failed are associated with response to rituximab in rheumatoid arthritis. Rheumatology 2009; 48(12): 1557-1559.

1123. Quartuccio L, Lombardi S, Fabris M, Masolini P, Saracco M, Pellerito R et al. Long-term effects of rituximab in rheumatoid arthritis: clinical, biologic, and pharmacogenetic aspects. Ann N Y Acad Sci 2009; 1173: 692-700.

1124. Rachapalli S, O'Daunt S. Septic arthritis due to Listeria monocytogenes in a patient receiving etanercept. Arthritis Rheum 2005; 52(3): 987.

1125. Radovits BJ, Kievit W, Fransen J, Van de Laar MAFJ, Jansen TL, Van Riel PLCM et al. Influence of age on the outcome of antitumour necrosis factor α therapy in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2009; 68(9): 1470-1473.

1126. Radstake TRDJ, Fransen J, Toonen EJM, Coenen MJH, Eijsbouts AE, Donn R et al. Macrophage migration inhibitory factor polymorphisms do not predict therapeutic response to glucocorticoids or to tumour necrosis factor α-neutralising treatments in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2007; 66(11): 1525-1530.

1127. Radstake TRDJ, Svenson M, Eijsbouts AM, Van den Hoogen FHJ, Enevold C, Van Riel PLCM et al. Formation of antibodies against infliximab and adalimumab strongly correlates with functional drug levels and clinical responses in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2009; 68(11): 1739-1745.

1128. Rajakulendran S, Deighton C. Delayed multiple injection site reaction in a rheumatoid arthritis patient treated with etanercept. Rheumatology 2004; 43(12): 1588-1589.

1129. Rajakulendran S, Gadsby K, Allen D, O'Reilly S, Deighton C. Neutropenia while receiving anti-tumour necrosis factor treatment for rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2006; 65(12): 1678-1679.

1130. Ranganathan P. Infliximab-induced scleredema in a patient with rheumatoid arthritis. J Clin Rheumatol 2005; 11(6): 319-322.

1131. Ranganathan P. An update on pharmacogenomics in rheumatoid arthritis with a focus on TNF-blocking agents. Curr Opin Mol Ther 2008; 10(6): 562-567.

1132. Raterman HG, Hoving JL, Nurmohamed MT, Herenius MMJ, Sluiter JK, Lems WF et al. Work ability: a new outcome measure in rheumatoid arthritis? Scand J Rheumatol 2010; 39(2): 127-131.

1133. Rau R, Sander O, Wassenberg S. Erosion healing in rheumatoid arthritis after anakinra treatment. Ann Rheum Dis 2003; 62(7): 671-673.

1134. Ravindran J, Shenker N, Bhalla AK, Lachmann H, Hawkins P. Case report: response in proteinuria due to AA amyloidosis but not Felty's syndrome in a patient with rheumatoid arthritis treated with TNF-α blockade. Rheumatology 2004; 43(5): 669-672.

1135. Raychaudhuri S, Shmerling R, Ermann J, Helfgott S. Development of active tuberculosis following initiation of infliximab despite appropriate prophylaxis. Rheumatology 2007; 46(5): 887-888.

1136. Reddy S, Zlotoff B, Howell J. Rheumatoid neutrophilic dermatosis: a case report and literature review of current treatment options. J Am Acad Dermatol 2009; 60(3 Suppl 1): AB52.

1137. Rehnberg M, Amu S, Tarkowski A, Bokarewa MI, Brisslert M. Short- and long-term effects of anti-CD20 treatment on B cell ontogeny in bone marrow of patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther 2009; 11(4): R123.

1138. Reis EAG, Athanazio DA, Lima I, Oliveira e Silva N, Andrade JCS, Jesus RN et al. NK and NKT cell dynamics after rituximab therapy for systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 2009; 29(4): 469-475.

1139. Renato GM. B cell depletion in early rheumatoid arthritis: a new concept in therapeutics. Ann N Y Acad Sci 2009; 1173: 729-735.

1140. Ribbens C, Andre B, Marcelis S, Kaye O, Mathy L, Bonnet V et al. Rheumatoid hand joint synovitis: gray-scale and power Doppler US quantifications following anti-tumor necrosis factor-α treatment; pilot study. Radiology 2003; 229(2): 562-569.

1141. Richette P, Dieude P, Damiano J, Liote F, Orcel P, Bardin T. Sensory neuropathy revealing necrotizing vasculitis during infliximab therapy for rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2004; 31(10): 2079-2081.

1142. Richez C, Blanco P, Gin H, Schaeverbeke T. Development of type 1 diabetes mellitus in a patient with rheumatoid arthritis receiving anti-tumor necrosis factor α. Clin Exp Rheumatol 2006; 24(5): 607.

1143. Richez C, Blanco P, Lagueny A, Schaeverbeke T, Dehais J. Neuropathy resembling CIDP in patients receiving tumor necrosis factor-α blockers. Neurology 2005; 64(8): 1468-1470.

1144. Richez C, Dumoulin C, Schaeverbeke T. Infliximab induced chilblain lupus in a patient with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2005; 32(4): 760-761.

1145. Richez C, Schaeverbeke T, Dumoulin C, Dehais J, Moreau JF, Blanco P. Myeloid dendritic cells correlate with clinical response whereas plasmacytoid dendritic cells impact autoantibody development in rheumatoid arthritis patients treated with infliximab. Arthritis Res Ther 2009; 11(3): R100.

1146. Richter C, Wanke L, Steinmetz J, Reinhold-Keller E, Gross WL. Mononeuritis secondary to rheumatoid arthritis responds to etanercept. Rheumatology 2000; 39(12): 1436-1437.

1147. Rijkeboer A, Voskuyl A, Van Agtmael M. Fatal Salmonella enteritidis septicaemia in a rheumatoid arthritis patient treated with a TNF-α antagonist. Scand J Infect Dis 2007; 39(1): 80-83.

1148. Rimar D, Rozenbaum M, Slobodin G, Boulman N, Rosner I. Etanercept related pseudo-empyema in rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2010; 29(5): 547-549.

1149. Robinson AJ, Taylor DH, Wright GD. Infliximab therapy reduces periodontoid rheumatoid pannus formation. Rheumatology 2008; 47(2): 225-226.

1150. Rodriguez-Escalera C, Belzunegui J, Lopez-Dominguez L, Gonzalez C, Figueroa M. Multifocal motor neuropathy with conduction block in a patient with rheumatoid arthritis on infliximab therapy. Rheumatology 2005; 44(1): 132-133.

1151. Rogan MP, Thomas K. Fatal miliary coccidioidomycosis in a patient receiving infliximab therapy: a case report. J Med Case Reports 2007; 1: 79.

1152. Roll P, Dorner T, Tony HP. Anti-CD20 therapyin patients with rheumatoid arthritis: predictors of response and B cell subset regeneration after repeated treatment. Arthritis Rheum 2008; 58(6): 1566-1575.

1153. Roll P, Palanichamy A, Kneitz C, Dorner T, Tony HP. Regeneration of B cell subsets after transient B cell depletion using anti-CD20 antibodies in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2006; 54(8): 2377-2386.

1154. Rooryck C, Barnetche T, Richez C, Laleye A, Arveiler B, Schaeverbeke T. Influence of FCGR3A-V212F and TNFRSF1B-M196R genotypes in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab therapy. Clin Exp Rheumatol 2008; 26(2): 340-342.

1155. Roos J, Gaudin P, Allenet B, Pascal C, Francois P, Calop J et al. Biologic response modifiers in rheumatology: assessment of patient satisfaction [Französisch]. International Journal of Clinical Pharmacy 2004; 23(4): 209-217.

1156. Roos JC, Ostor AJ. Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2006; 355(19): 2046-2047.

1157. Roos JCP, Chilvers ER, Ostor AJK. Interstitial pneumonitis and anti-tumor necrosis factor-α therapy. J Rheumatol 2007; 34(1): 238-239.

1158. Rosengren S, Wei N, Kalunian KC, Zvaifler NJ, Kavanaugh A, Boyle DL. Elevated autoantibody content in rheumatoid arthritis synovia with lymphoid aggregates and the effect of rituximab. Arthritis Res Ther 2008; 10(5): R105.

1159. Rosenvinge A, Krogh-Madsen R, Baslund B, Pedersen BK. Insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis: effect of anti-TNFα therapy. Scand J Rheumatol 2007; 36(2): 91-96.

1160. Rosner I, Haddad A, Boulman N, Feld J, Avshovich N, Slobodin G et al. Pregnancy in rheumatology patients exposed to anti-tumour necrosis factor (TNF)-α therapy. Rheumatology 2007; 46(9): 1508.

1161. Roth S, Delmont E, Heudier P, Kaphan R, Cua E, Castela J et al. Anti-TNF α monoclonal antibodies (infliximab) and tuberculosis: apropos of 3 cases [Französisch]. Rev Med Interne 2002; 23(3): 312-316.

1162. Rothschild BM. American College of Rheumatology 65th Annual Meeting: TNF therapies; 11-15 November 2001, San Francisco, CA, USA. IDrugs 2002; 5(1): 35-37.

1163. Roux CH, Brocq O, Albert C Breuil V, Euller-Ziegler L. Cutaneous vasculitis and glomerulonephritis in a patient taking the anti-TNF α agent etanercept for rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine 2004; 71(5): 444-445.

1164. Roux CH, Brocq O, Breuil V, Albert C, Euller-Ziegler L. Safety of anti-TNF-α therapy in rheumatoid arthritis and spondylarthropathies with concurrent B or C chronic hepatitis. Rheumatology 2006; 45(10): 1294-1297.

1165. Rouziere AS, Kneitz C, Palanichamy A, Dorner T, Tony HP. Regeneration of the immunoglobulin heavy-chain repertoire after transient B-cell depletion with an anti-CD20 antibody. Arthritis Res Ther 2005; 7(4): R714-R724.

1166. Roy A, Mould DR, Wang XF, Tay L, Raymond R, Pfister M. Modeling and simulation of abatacept exposure and interleukin-6 response in support of recommended doses for rheumatoid arthritis. J Clin Pharmacol 2007; 47(11): 1408-1420.

1167. Rozenbaum M, Boulman N, Slobodin G, Ayubkhanov E, Rosner I. Polyarthritis flare complicating rheumatoid arthritis infliximab therapy: a paradoxic adverse reaction. J Clin Rheumatol 2006; 12(6): 269-271.

1168. Rozin AP, Andonopoulos AP, Meimaris N, Daoussis D, Bounas A, Giannopoulos G. Infliximab efficiency and failure. Ann Rheum Dis 2004; 63(6): 751-752.

1169. Rubbert-Roth A. TRU-015, a fusion protein derived from an anti-CD20 antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis. Curr Opin Mol Ther 2010; 12(1): 115-123.

1170. Rubio-Terres C, Ordovas Baines JP, Pla Poblador R, Martinez Nieto C, Sanchez Garre MJ, Rosado Souviron MA. Use and cost of biological disease -modifying anti-rheumatic drugs in Spain (PRAXIS study) [Spanisch]. Farm Hosp 2007; 31(2): 78-92.

1171. Rudesheim S. Infliximab in Kombination mit Methotrexat. Dtsch Apoth Ztg 2000; 140(10): 42-43.

1172. Ruppert M, De Clerck L, Van Offel J, Hubens G, Balliu L, Vaneerdeweg W. Intestinal necrosis in a patient with rheumatoid arthritis receiving anti-TNF treatment. Acta Chir Belg 2006; 106(2): 225-227.

1173. Russell A, Westhovens R, Kremer J, Moreland L, Emery P, Li T et al. Durable impact on diseases activity and consistent safety through 5 years in abatacept-treated rheumatoid arthritis patients receiving background methotrexate. J Rheumatol 2009; 36(11): 2593.

1174. Russell AS, Conner-Spady B, Mintz A, Maksymowych WP. The responsiveness of generic health status measures as assessed in patients with rheumatoid arthritis receiving infliximab. J Rheumatol 2003; 30(5): 941-947.

1175. Russell AS, Kremer JM, Emery P, Abud-Mendoza C, Szechinski J, Zhao C et al. Safety and efficacy of abatacept over 4 years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate in the AIM trial. J Rheumatol 2009; 36(11): 2608-2609.

1176. Russell AS, Maksmowych WP, De Silva M. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumour necrosis factor agents. Ann Rheum Dis 2005; 64(12): 1807.

1177. Russell E, Zeihen M, Wergin S, Litton T. Patients receiving etanercept may develop antibodies that interfere with monoclonal antibody laboratory assays. Arthritis Rheum 2000; 43(4): 944.

1178. Ruyssen-Witrand A, Gossec L, Salliot C, Luc M, Duclos M, Guignard S et al. Complication rates of 127 surgical procedures performed in rheumatic patients receiving tumor necrosis factor α blockers. Clin Exp Rheumatol 2007; 25(3): 430-436.

1179. Rybar I, Rozborilova E, Zanova E, Micekova D, Solovic I, Rovensky J. The effectiveness for prevention of tuberculosis in patients with inflammatory rheumatic diseases treated with TNF inhibitors. Bratisl Lek Listy 2008; 109(4): 164-167.

1180. Saba NS, Kosseifi SG, Charaf EA, Hammad AN. Adalimumab-induced acute myelogenic leukemia. South Med J 2008; 101(12): 1261-1262.

1181. Saiki O, Takao R, Naruse Y, Kuhara M, Imai S, Uda H. Infliximab but not methotrexate induces extra-high levels of VLDL-triglyceride in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2007; 34(10): 1997-2004.

1182. Saint Marcoux B, De Bandt M. Vasculitides induced by TNFα antagonists: a study in 39 patients in France. Joint Bone Spine 2006; 73(6): 710-713.

1183. Sakellariou GT, Chatzigiannis I. Reactions to infliximab in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2005; 32(7): 1411-1412.

1184. Saleem G, Li SC, MacPherson BR, Cooper SM. Hepatitis with interface inflammation and IgG, IgM, and IgA anti-double-stranded DNA antibodies following infliximab therapy: comment on the article by Charles et al. Arthritis Rheum 2001; 44(8): 1966-1968.

1185. Saliu OY, Sofer C, Stein DS, Schwander SK, Wallis RS. Tumor-necrosis-factor blockers: differential effects on mycobacterial immunity. J Infect Dis 2006; 194(4): 486-492.

1186. Salli A, Sahin N, Paksoy Y, Kucuksarac S, Ugurlu H. Treatment of periodontoid pannus with infliximab in a patient with rheumatoid arthritis. J Clin Rheumatol 2009; 15(5): 250-251.

1187. Salliot C, Gossec L, Ruyssen-Witrand A, Luc M, Duclos M, Guignard S et al. Infections during tumour necrosis factor-α blocker therapy for rheumatic diseases in daily practice: a systematic retrospective study of 709 patients. Rheumatology 2007; 46(2): 327-334.

1188. Salmon JE, Alpert D. Are we coming to terms with tumor necrosis factor inhibition in pregnancy? Arthritis Rheum 2006; 54(8): 2353-2355.

1189. Salmon-Ceron D. Recommendations for the prevention and management of tuberculosis in patients taking infliximab. Ann Med Interne (Paris) 2002; 153(7): 429-431.

1190. Sandhu C, Chesney A, Piliotis E, Buckstein R, Koren S. Macrophage activation syndrome after etanercept treatment. J Rheumatol 2007; 34(1): 241-242.

1191. Sanmarti R, Gomez-Puerta JA, Rodriguez-Cros JR, Albaladejo C, Munoz-Gomez J, Canete JD. Etanercept in rheumatoid arthritis patients with a poor therapeutic response to infliximab [Spanisch]. Med Clin (Barc) 2004; 122(9): 321-324.

1192. Sano H, Arai K, Murai T, Fujisawa J, Kondo N, Netsu T et al. Tight control is important in patients with rheumatoid arthritis treated with an anti-tumor necrosis factor biological agent: prospective study of 91 cases who used a biological agent for more than 1 year. Mod Rheumatol 2009; 19(4): 390-394.

1193. Sari I, Akar S, Birlik M, Sis B, Onen F, Akkoc N. Anti-tumor necrosis factor-α-induced psoriasis. J Rheumatol 2006; 33(7): 1411-1414.

1194. Sarzi-Puttini P, Antivalle M, Marchesoni A, Favalli EG, Gorla R, Filippini M et al. Efficacy and safety of anti-TNF agents in the Lombardy Rheumatoid Arthritis Network (LORHEN). Reumatismo 2008; 60(4): 290-295.

1195. Sarzi-Puttini P, Atzeni F. Role of interleukin-1 receptor antagonist in the evolution of erosive damage in rheumatoid arthritis [Italienisch]. Progressi in Reumatologia 2002; 3(Suppl): 36-41.

1196. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Scholmerich J, Cutolo M, Straub RH. Anti-TNF antibody treatment improves glucocorticoid induced insulin-like growth factor 1 (IGF1) resistance without influencing myoglobin and IGF1 binding proteins 1 and 3. Ann Rheum Dis 2006; 65(3): 301-305.

1197. Sato H, Sakai T, Sugaya T, Otaki Y, Aoki K, Ishii K et al. Tocilizumab dramatically ameliorated life-threatening diarrhea due to secondary amyloidosis associated with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2009; 28(9): 1113-1116.

1198. Saussele T. Rheumatoide Arthritis und Morbus Bechterew: höhere Remissionsrate durch frühzeitige Therapie mit Infliximab. Krankenhauspharmazie 2008; 29(9): 425-426.

1199. Sauvain MJ, Schalm SB, Berthet G, Bolz D, Cannizzaro E, Hofer M et al. Schweizerisches Register für TNF-α-Blocker bei Kindern und Jugendlichen mit rheumatologischen Erkrankungen. Praxis 2010; 99(11): 649-654.

1200. Saxne T, Larsson L, Geborek P. Results of anakinra treatment in rheumatoid arthritis patients previously treated with tumor necrosis factor α blockade: comment on the article by Buch et al. Arthritis Rheum 2004; 50(9): 3049-3050.

1201. Scali JJ, Visentini S, Salomon J, Sevilla D, Ju YC, Morales E et al. Rapid and deep control of inflammation in rheumatoid arthritis with infliximab and its correlation with acute-phase reactants. Ann N Y Acad Sci 2007; 1110: 389-401.

1202. Scarsi M, Ziglioli T, Airo P. Decreased circulating CD28-negative T cells in patients with rheumatoid arthritis treated with abatacept are correlated with clinical response. J Rheumatol 2010; 37(5): 911-916.

1203. Scheinberg M, Goldenberg J, Feldman DP, Nobrega JL. Retrospective study evaluating dose standards for infliximab in patients with rheumatoid arthritis at Hospital Israelita Albert Einstein, Sao Paulo, Brazil. Clin Rheumatol 2008; 27(8): 1049-1052.

1204. Scheppach W, Illert B, Zettl A, Kneitz C, Scheurlen M. Phlegmonose Gastritis bei einer 44-jährigen Patientin unter immunsuppressiver Therapie. Dtsch Med Wochenschr 2007; 132(30): 1567-1570.

1205. Scherer HU, Burmester GR. Biologika in der Therapie rheumatischer Erkrankungen. Dtsch Med Wochenschr 2006; 131(41): 2279-2285.

1206. Schett G, Herak P, Graninger W, Smolen JS, Aringer M. Listeria-associated arthritis in a patient undergoing etanercept therapy: case report and review of the literature. J Clin Microbiol 2005; 43(5): 2537-2541.

1207. Schett G, Stach C, Zwerina J, Voll R, Manger B. How antirheumatic drugs protect joints from damage in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2008; 58(10): 2936-2948.

1208. Schiff M, Keiserman M, Codding C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S et al. Incidence of anti-nuclear and ANTI-DNA antibody seropositivity, and immunogenicity, in patients with rheumatoid arthritis treated with ABATACEPT or INFLIXIMAB. Ann Rheum Dis 2007; 66(Suppl 2): 437-438.

1209. Schiff M, Keiserman M, Codding C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S et al. 2-year efficacy and safety in abatacepttreated patients with rheumatoid arthritis who received continuous therapy or switched from infliximab to abatacept: the ATTEST trial. Rheumatology 2010; 49(Suppl 1): i99.

1210. Schiff MH. Lack of response to anakinra in rheumatoid arthritis following failure of tumor necrosis factor α blockade: comment on the article by Buch et al. Arthritis Rheum 2005; 52(1): 364-365.

1211. Schiff MH, Yu EB, Weinblatt ME, Moreland LW, Genovese MC, White B et al. Long-term experience with etanercept in the treatment of rheumatoid arthritis in elderly and younger patients: patient-reported outcomes from multiple controlled and open-label extension studies. Drugs Aging 2006; 23(2): 167-178.

1212. Schmid L, Muller M, Treumann T, Arnold W, Moller B, Aeberli D et al. Induction of complete and sustained remission of rheumatoid pachymeningitis by rituximab. Arthritis Rheum 2009; 60(6): 1632-1634.

1213. Schmidt WA, Schicke B, Krause A, Wernicke D. Wie wirksam ist Rituximab bei der rheumatoiden Arthritis? Erfahrungen im klinischen Alltag. Z Rheumatol 2010; 69(4): 349-355.

1214. Schneeweiss S, Setoguchi S, Weinblatt ME, Katz JN, Avorn J, Sax PE et al. Anti-tumor necrosis factor α therapy and the risk of serious bacterial infections in elderly patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2007; 56(6): 1754-1764.

1215. Schneider SW, Staender S, Schluter B, Luger TA, Bonsmann G. Infliximab-induced lupus erythematosus tumidus in a patient with rheumatoid arthritis. Arch Dermatol 2006; 142(1): 115-116.

1216. Schoe A, Van der Laan-Baalbergen NE, Huizinga TWJ, Breedveld FC, Van Laar JM. Pulmonary fibrosis in a patient with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. Arthritis Rheum 2006; 55(1): 157-159.

1217. Schotte H, Schluter B, Drynda S, Willeke P, Tidow N, Assmann G et al. Interleukin 10 promoter microsatellite polymorphisms are associated with response to long term treatment with etanercept in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2005; 64(4): 575-581.

1218. Schotte H, Schluter B, Willeke P, Mickholz E, Schorat MA, Domschke W et al. Long-term treatment with etanercept significantly reduces the number of proinflammatory cytokine-secreting peripheral blood mononuclear cells in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology 2004; 43(8): 960-964.

1219. Schotte H, Schorat MA, Willeke P, Domschke W, Gaubitz M. Etanerceptbehandlung bei rheumatoider Arthritis: monozentrische Langzeitbeobachtung über vier Jahre. Z Rheumatol 2005; 64(4): 265-273.

1220. Schotte H, Willeke P, Mickholz E, Schorat MA, Ortega Schlingmann M, Schluter B et al. Langzeitbehandlung mit Etanercept reduziert signifikant die Produktion proinflammatorischer Zytokine mononuklearer Zellen aus dem Blut von Patienten mit rheumatoider Arthritis. Z Rheumatol 2001; 60(Suppl 1): 83.

1221. Schramm C, Schneider A, Marx A, Lohse AW. Adalimumab could suppress the activity of non alcoholic steatohepatitis (NASH). Z Gastroenterol 2008; 46(12): 1369-1371.

1222. Schuerwegh AJ, Van Offel JF, Stevens WJ, Bridts CH, De Clerck LS. Influence of therapy with chimeric monoclonal tumour necrosis factor-α antibodies on intracellular cytokine profiles of T lymphocytes and monocytes in rheumatoid arthritis patients. Rheumatology (Oxford) 2003; 42(4): 541-548.

1223. Schulze-Koops H, Deeg M, Runge C, Volmer T, Brecht JG. Gesundheitsökonomische Bewertung der Kombinationstherapie der rheumatoiden Arthritis mit Methotrexat und Etanercept auf der Basis der TEMPO-Studie. Z Rheumatol 2009; 68(10): 836-841.

1224. Schuna AA. Update on treatment of rheumatoid arthritis. J Am Pharm Assoc 1998; 38(6): 728-735.

1225. Schwartzman S, Morgan GJ Jr. Does route of administration affect the outcome of TNF antagonist therapy? Arthritis Res Ther 2004; 6(Suppl 2): S19-S23.

1226. Scott DL, Cope A. New tumour necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis: are there benefits from extending choice? Ann Rheum Dis 2009; 68(6): 767-769.

1227. Scott DL, Kingsley GH. Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2006; 355(7): 704-712.

1228. Scrivo R, Conti F, Spinelli FR, Truglia S, Magrini L, Di Franco M et al. Switching between TNFα antagonists in rheumatoid arthritis: personal experience and review of the literature. Reumatismo 2009; 61(2): 107-117.

1229. Scrivo R, Spadaro A, Iagnocco A, Valesini G. Appearance of rheumatoid nodules following anti-tumor necrosis factor α treatment with adalimumab for rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2007; 25(1): 117.

1230. Seitz M, Wirthmuller U, Moller B, Villiger PM. The -308 tumour necrosis factor-α gene polymorphism predicts therapeutic response to TNFα-blockers in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients. Rheumatology 2007; 46(1): 93-96.

1231. Sekigawa I, Yanagida M, Iwabuchi K, Kaneda K, Kaneko H, Takasaki Y et al. Protein biomarker analysis by mass spectrometry in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-tumor necrosis factor-α antibody therapy. Clin Exp Rheumatol 2008; 26(2): 261-267.

1232. Sekiguchi N, Kawauchi S, Furuya T, Inaba N, Matsuda K, Ando S et al. Messenger ribonucleic acid expression profile in peripheral blood cells from RA patients following treatment with an anti-TNF-α monoclonal antibody, infliximab. Rheumatology 2008; 47(6): 780-788.

1233. Semmler M, Seeck U, Neustadt B, Schulz M, Dotzlaw H, Neeck G et al. No effects of adalimumab therapy on the activation of NF-kappaB in lymphocytes from patients with severe rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2007; 26(9): 1499-1504.

1234. Sendur OF. General aspects of biologic agents in rheumatology. Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem 2010; 9(1): 1-2.

1235. Sendur OF, Turan Y, Berkit IK, Tastaban E. Angio-oedema in a patient treated with etanercept for rheumatoid arthritis. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2009; 104(6): 488-490.

1236. Senolt L, Vencovsky J, Pavelka K, Ospelt C, Gay S. Prospective new biological therapies for rheumatoid arthritis. Autoimmun Rev 2009; 9(2): 102-107.

1237. Seong SS, Choi C-B, Woo JH, Bae KW, Joung CL, Uhm WS et al. Incidence of tuberculosis in Korean patients with rheumatoid arthritis (RA): effects of RA itself and of tumor necrosis factor blockers. J Rheumatol 2007; 34(4): 706-711.

1238. Serada S, Fujimoto M, Ogata A, Terabe F, Hirano T, Iijima H et al. iTRAQ-based proteomic identification of leucine-rich α-2 glycoprotein as a novel inflammatory biomarker in autoimmune diseases. Ann Rheum Dis 2010; 69(4): 770-774.

1239. Serelis J, Kontogianni MD, Katsiougiannis S, Bletsa M, Tektonidou MG, Skopouli FN. Effect of anti-TNF treatment on body composition and serum adiponectin levels of women with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2008; 27(6): 795-797.

1240. Seriolo B, Ferrone C, Cutolo M. Longterm anti-tumor necrosis factor-α treatment in patients with refractory rheumatoid arthritis: relationship between insulin resistance and disease activity. J Rheumatol 2008; 35(2): 355-357.

1241. Seriolo B, Paolino S, Ferrone C, Cutolo M. Effects of etanercept or infliximab treatment on lipid profile and insulin resistance in patients with refractory rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2007; 26(10): 1799-1800.

1242. Seriolo B, Paolino S, Ferrone C, Cutolo M. Impact of long-term anti-TNF-α treatment on insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2008; 26(1): 159.

1243. Seriolo B, Paolino S, Sulli A, Fasciolo D, Cutolo M. Effects of anti-TNF-α treatment on lipid profile in patients with active rheumatoid arthritis. Ann N Y Acad Sci 2006; 1069: 414-419.

1244. Seriolo B, Paolino S, Sulli A, Ferretti V, Cutolo M. Bone metabolism changes during anti-TNF-α therapy in patients with active rheumatoid arthritis. Ann N Y Acad Sci 2006; 1069: 420-427.

1245. Seror R, Dougados M, Gossec L. Glucocorticoid sparing effect of tumour necrosis factor α inhibitors in rheumatoid arthritis in real life practice. Clin Exp Rheumatol 2009; 27(5): 807-813.

1246. Seton M. Giant cell arteritis in a patient taking etanercept and methotrexate. J Rheumatol 2004; 31(7): 1467.

1247. Settas LD, Tsimirikas G, Vosvotekas G, Triantafyllidou E, Nicolaides P. Reactivation of pulmonary tuberculosis in a patient with rheumatoid arthritis during treatment with IL-1 receptor antagonists (anakinra). J Clin Rheumatol 2007; 13(4): 219-220.

1248. Sfikakis PP, Iliopoulos A, Elezoglou A, Kittas C, Stratigos A. Psoriasis induced by anti-tumor necrosis factor therapy: a paradoxical adverse reaction. Arthritis Rheum 2005; 52(8): 2513-2518.

1249. Sfriso P, Botsios C, Ostuni P, Todesco S. Infliximab combined with methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis [Italienisch]. Recenti Prog Med 2002; 93(7-8): 416-420.

1250. Shakoor N, Michalska M, Harris CA, Block JA. Drug-induced systemic lupus erythematosus associated with etanercept therapy. Lancet 2002; 359(9306): 579-580.

1251. Shaw T, Quan J, Totoritis MC. B cell therapy for rheumatoid arthritis: the rituximab (anti-CD20) experience. Ann Rheum Dis 2003; 62(Suppl 2): ii55-ii59.

1252. Sheitanov I. Our experience with Remicade (infliximab) in patients with early and refractory rheumatoid arthritis [Bulgarisch]. Rheumatology 2005; 13(3): 66-73.

1253. Shenker N, Haigh R, Clarke A. Worse patient VAS occurs at weeks 7 and 8 after infliximab infusions. Ann Rheum Dis 2005; 64(3): 502-503.

1254. Shergy WJ, Isern RA, Cooley DA, Harshbarger JL, Huffstutter JE, Hughes GM et al. Open label study to assess infliximab safety and timing of onset of clinical benefit among patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2002; 29(4): 667-677.

1255. Shimojima Y, Ishii W, Matsuda M, Nakazawa H, Ikeda SI. Cytomegalovirus-induced infectious mononucleosis-like syndrome in a rheumatoid arthritis patient treated with methotrexate and infliximab. Intern Med 2010; 49(10): 937-940.

1256. Shin IJ, Baer AN, Kwon HJ, Papadopoulos EJ, Siegel JN. Guillain-Barre and Miller Fisher syndromes occurring with tumor necrosis factor α antagonist therapy. Arthritis Rheum 2006; 54(5): 1429-1434.

1257. Shin JI, Kim MJ, Lee JS. Graves' disease, rheumatoid arthritis, and anti-tumor necrosis factor-α therapy. J Rheumatol 2009; 36(2): 449-450.

1258. Shrestha RK, Stoller JK, Honari G, Procop GW, Gordon SM. Pneumonia due to Cryptococcus neoformans in a patient receiving infliximab: possible zoonotic transmission from a pet cockatiel. Respir Care 2004; 49(6): 606-608.

1259. Shrim A, Koren G. Tumour necrosis factor α and use of infliximab: safety during pregnancy. Can Fam Physician 2005; 51(5): 667-668.

1260. Sichletidis L, Settas L, Spyratos D, Chloros D, Patakas D. Tuberculosis in patients receiving anti-TNF agents despite chemoprophylaxis. Int J Tuberc Lung Dis 2006; 10(10): 1127-1132.

1261. Sidiropoulos P, Bertsias G, Kritikos HD, Kouroumali H, Voudouris K, Boumpas DT. Infliximab treatment for rheumatoid arthritis, with dose titration based on the Disease Activity Score: dose adjustments are common but not always sufficient to assure sustained benefit. Ann Rheum Dis 2004; 63(2): 144-148.

1262. Sidiropoulos PI, Boumpas DT. Differential drug resistance to anti-tumour necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2006; 65(6): 701-703.

1263. Sidiropoulos PI, Siakka P, Pagonidis K, Raptopoulou A, Kritikos H, Tsetis D et al. Sustained improvement of vascular endothelial function during anti-TNFα treatment in rheumatoid arthritis patients. Scand J Rheumatol 2009; 38(1): 6-10.

1264. Silburn S, McIvor E, McEntegart A, Wilson H. Guillain-Barre syndrome in a patient receiving anti-tumour necrosis factor α for rheumatoid arthritis: a case report and discussion of literature. Ann Rheum Dis 2008; 67(4): 575-576.

1265. Sills ES, Perloe M, Tucker MJ, Kaplan CR, Palermo GD. Successful ovulation induction, conception, and normal delivery after chronic therapy with etanercept: a recombinant fusion anti-cytokine treatment for rheumatoid arthritis. Am J Reprod Immunol 2001; 46(5): 366-368.

1266. Silverman GJ. Therapeutic B cell depletion and regeneration in rheumatoid arthritis: emerging patterns and paradigms. Arthritis Rheum 2006; 54(8): 2356-2367.

1267. Silverman GJ, Weisman S. Rituximab therapy and autoimmune disorders: prospects for anti-B cell therapy. Arthritis Rheum 2003; 48(6): 1484-1492.

1268. Simms R, Kipgen D, Dahill S, Marshall D, Rodger RS. ANCA-associated renal vasculitis following anti-tumor necrosis factor α therapy. Am J Kidney Dis 2008; 51(3): e11-e14.

1269. Simon TA, Askling J, Lacaille D, Franklin J, Wolfe F, Covucci A et al. Infections requiring hospitalization in the abatacept clinical development program: an epidemiological assessment. Arthritis Res Ther 2010; 12(2): R67.

1270. Simon TA, Smitten AL, Boodhoo T, Askling J, Franklin J, Lacaille D et al. Observed and expected malignancies in the abatacept clinical development program: an epidemiological assessment. Ann Rheum Dis 2006; 65(Suppl 2): 489.

1271. Simon TA, Smitten AL, Franklin J, Askling J, Lacaille D, Wolfe F et al. Malignancies in the rheumatoid arthritis abatacept clinical development programme: an epidemiological assessment. Ann Rheum Dis 2009; 68(12): 1819-1826.

1272. Singh M, Diwan MM, Patel KCR. A rare case of supraventricular tachycardia induced by Infliximab: a case report. Cases J 2009; 2: 147.

1273. Singh P, Taylor SF, Murali R, Gomes LJ, Kanthan GL, Maloof AJ. Disseminated mucormycosis and orbital ischaemia in combination immunosuppression with a tumour necrosis factor α inhibitor. Clin Experiment Ophthalmol 2007; 35(3): 275-280.

1274. Singh V, Mishra R, Pritchard CH. Is it safe to use biologics after rituximab therapy? Arthritis Rheum 2008; 58(12): 4017-4018.

1275. Sinha A, Patient C. Rheumatoid arthritis in pregnancy: successful outcome with anti-TNF agent (Etanercept). J Obstet Gynaecol 2006; 26(7): 689-691.

1276. Slifman NR, Gershon SK, Lee J-H, Edwards ET, Braun MM. Listeria monocytogenes infection as a complication of treatment with tumor necrosis factor α-neutralizing agents. Arthritis Rheum 2003; 48(2): 319-324.

1277. Smale SW, Lawson TM. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and anti-TNF-α treatment. Scand J Rheumatol 2007; 36(5): 405-406.

1278. Smith KJ, Skelton HG. Rapid onset of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with rheumatoid arthritis after starting tumor necrosis factor α receptor IgG1-Fc fusion complex therapy. J Am Acad Dermatol 2001; 45(6): 953-956.

1279. Smith MD. Etanercept treatment of rheumatoid arthritis in the "real world". Ann Rheum Dis 2003; 62(1): 95-96.

1280. Smith MD. Is IV infliximab better than IV methylprednisolone for the treatment of patients with RA when methotrexate fails? Ann Rheum Dis 2005; 64(3): 512.

1281. Smith N, Ding T, Butt S, Gadsby K, Deighton C. The importance of the baseline Disease Activity Score 28 in determining responders and non-responders to anti-TNF in UK clinical practice. Rheumatology 2008; 47(9): 1389-1391.

1282. Smitten A, Qi K, Simon T, Becker JC. Autoimmune adverse events in the abatacept RA clinical development program: a safety analysis with >10,000 person-years of exposure. Arthritis Rheum 2008; 58(9 Suppl S): S786.

1283. Smitten A, Simon T, Qi K, Franklin J, Askling J, Lacaille D et al. Hospitalized infections in the abatacept RA clinical development program: an epidemiological assessment with >10,000 person-years of exposure. Arthritis Rheum 2008; 58(9 Suppl S): S786-S787.

1284. Smitten A, Simon T, Qi K, Suissa S, Askling J, Franklin J et al. Malignancies in the abatacept RA clinical development program: an updated epidemiological assessment with >10,000 person-years of exposure. Arthritis Rheum 2008; 58(9 Suppl S): S787.

1285. Smolen JS, Aletaha D. Is adalimumab in combination with methotrexate a safe and efficacious treatment for early rheumatoid arthritis? Nat Clin Pract Rheumatol 2006; 2(5): 242-243.

1286. Smolen JS, Weinblatt ME. When patients with rheumatoid arthritis fail tumour necrosis factor inhibitors: what is the next step? Ann Rheum Dis 2008; 67(11): 1497-1498.

1287. Snoeckx Y, Keenan G, Sanders M, Gardiner M. Pregnancy outcomes in women talking infliximab: the Infliximab Safety Database. Arthritis Rheum 2008; 58(9 Suppl S): S426.

1288. Soh MC, Hart HH, Corkill M. Pericardial effusions with tamponade and visceral constriction in patients with rheumatoid arthritis on tumour necrosis factor (TNF)-inhibitor therapy. Int J Rheum Dis 2009; 12(1): 74-77.

1289. Sokka T, Pincus T. Contemporary disease modifying antirheumatic drugs (DMARD) in patients with recent onset rheumatoid arthritis in a US private practice: methotrexate as the anchor drug in 90% and new DMARD in 30% of patients. J Rheumatol 2002; 29(12): 2521-2524.

1290. Sokka T, Pincus T. Eligibility of patients in routine care for major clinical trials of anti-tumor necrosis factor α agents in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2003; 48(2): 313-318.

1291. Solau-Gervais E, Laxenaire N, Cortet B, Dubucquoi S, Duquesnoy B, Flipo RM. Lack of efficacy of a third tumour necrosis factor α antagonist after failure of a soluble receptor and a monoclonal antibody. Rheumatology 2006; 45(9): 1121-1124.

1292. Soliotis F, Glover M, Jawad ASM. Severe skin reaction after leflunomide and etanercept in a patient with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2002; 61(9): 850-851.

1293. Sorbera LA, Rabasseda X, Leeson PA. Etanercept: antiarthritic, TNF-α antagonist. Drugs Future 1998; 23(9): 951-954.

1294. Soriano ER, Galarza-Maldonado C, Cardiel MH, Pons-Estel BA, Massardo L, Caballero-Uribe CV et al. Use of rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis: the Latin American context. Rheumatology 2008; 47(7): 1097-1099.

1295. Sote Y, Green S, Maddison P. Complete heart block after infliximab therapy. Rheumatology 2008; 47(2): 227-228.

1296. Soubrier M, Haik S, Hauw JJ, Corvol JC, Lyon-Caen O, Dougados M. Creutzfeldt-Jakob disease in a patient treated by etanercept for rheumatoid arthritis (RA): just a coincidence? Joint Bone Spine 2010; 77(2): 174-175.

1297. Soubrier M, Jeannin G, Kemeny JL, Tournadre A, Caillot N, Caillaud D et al. Organizing pneumonia after rituximab therapy: two cases. Joint Bone Spine 2008; 75(3): 362-365.

1298. Soubrier M, Jouanel P, Mathieu S, Poujol D, Claus D, Dubost JJ et al. Effects of anti-tumor necrosis factor therapy on lipid profile in patients with rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine 2008; 75(1): 22-24.

1299. Souto-Carneiro MM, Mahadevan V, Takada K, Fritsch-Stork R, Nanki T, Brown M et al. Alterations in peripheral blood memory B cells in patients with active rheumatoid arthritis are dependent on the action of tumour necrosis factor. Arthritis Res Ther 2009; 11(3): R84.

1300. Spanakis E, Sidiropoulos P, Papadakis J, Ganotakis E, Katsikas G, Karvounaris S et al. Modest but sustained increase of serum high density lipoprotein cholesterol levels in patients with inflammatory arthritides treated with infliximab. J Rheumatol 2006; 33(12): 2440-2446.

1301. Starmans-Kool MJF, Peeters HRM, Houben HHML. Pustular skin lesions in patients treated with infliximab: report of two cases. Rheumatol Int 2005; 25(7): 550-552.

1302. Stern R, Wolfe F. Infliximab dose and clinical status: results of 2 studies in 1642 patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2004; 31(8): 1538-1545.

1303. Sternberg EM, Silverman MN, Cizza G. The neuroendocrine system and rheumatoid arthritis: insights from anti-tumor necrosis factor-α therapy. J Rheumatol 2007; 34(7): 1443-1445.

1304. Stichenwirth M, Riedl E, Pehamberger H, Tappeiner G. Pyoderma gangrenosum in a patient with seronegative rheumatoid arthritis during therapy with adalimumab: toxic effects of adalimumab or failure of adalimumab to prevent the onset of this phenomenon? Arch Dermatol 2008; 144(6): 817-818.

1305. Stockl K, Jarrar M, Tandon N. Dosing patterns of anti-TNF therapy in patients with rheumatoid arthritis in a managed care setting. Disease Management and Health Outcomes 2004; 12(3): 189-196.

1306. Stokes MB, Foster K, Markowitz GS, Ebrahimi F, Hines W, Kaufman D et al. Development of glomerulonephritis during anti-TNF-α therapy for rheumatoid arthritis. Nephrol Dial Transplant 2005; 20(7): 1400-1406.

1307. Stollerman GH. TNF-α inhibition: a breakthrough in rheumatoid arthritis? Hosp Pract 2001; 36(2): 57-58.

1308. Strand V, Singh JA. Newer biological agents in rheumatoid arthritis: impact on health-related quality of life and productivity. Drugs 2010; 70(2): 121-145.

1309. Strand V, Wells AF, Roy S, Cifaldi M. Perceptions of treatment outcomes among new users of tnf antagonists for the treatment of rheumatoid arthritis. Value Health 2009; 12(7): A524.

1310. Strand V, Yazici Y. Interleukin-6 inhibition: tolerability profile and clinical implications. Bull NYU Hosp Jt Dis 2007; 65(Suppl 1): S21-S24.

1311. Strangfeld A, Hierse F, Kekow J, Von Hinueber U, Tony HP, Dockhorn R et al. Comparative effectiveness of tumour necrosis factor α inhibitors in combination with either methotrexate or leflunomide. Ann Rheum Dis 2009; 68(12): 1856-1862.

1312. Strangfeld A, Hierse F, Rau R, Burmester GR, Krummel-Lorenz B, Demary W et al. Risk of incident or recurrent malignancies among patients with rheumatoid arthritis exposed to biologic therapy in the German biologics register RABBIT. Arthritis Res Ther 2010; 12(1): R5.

1313. Strangfeld A, Listing J, Herzer P, Liebhaber A, Rockwitz K, Richter C et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-α agents. JAMA 2009; 301(7): 737-744.

1314. Stratigos AJ, Antoniou C, Stamathioudaki S, Avgerinou G, Tsega A, Katsambas AD. Discoid lupus erythematosus-like eruption induced by infliximab. Clin Exp Dermatol 2004; 29(2): 150-153.

1315. Straub RH, Harle P, Atzeni F, Weidler C, Cutolo M, Sarzi-Puttini P. Sex hormone concentrations in patients with rheumatoid arthritis are not normalized during 12 weeks of anti-tumor necrosis factor therapy. J Rheumatol 2005; 32(7): 1253-1258.

1316. Straub RH, Pongratz G, Cutolo M, Wijbrandts CA, Baeten D, Fleck M et al. Increased cortisol relative to adrenocorticotropic hormone predicts improvement during anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2008; 58(4): 976-984.

1317. Straub RH, Pongratz G, Scholmerich J, Kees F, Schaible TF, Antoni C et al. Long-term anti-tumor necrosis factor antibody therapy in rheumatoid arthritis patients sensitizes the pituitary gland and favors adrenal androgen secretion. Arthritis Rheum 2003; 48(6): 1504-1512.

1318. Straub RH, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Buttgereit F, Carrabba M, Cutolo M. Anti-tumour necrosis factor antibody treatment does not change serum levels of cortisol binding globulin in patients with rheumatoid arthritis but it increases androstenedione relative to cortisol. Ann Rheum Dis 2005; 64(9): 1353-1356.

1319. Strehblow C, Haberhauer G, Fasching P. Comparison of different biologic agents in patients with rheumatoid arthritis after failure of the first biologic therapy. Wien Med Wochenschr 2010; 160(9-10): 225-229.

1320. Strunk J, Bundke E, Lange U. Anti-TNF-α antibody Infliximab and glucocorticoids reduce serum vascular endothelial growth factor levels in patients with rheumatoid arthritis: a pilot study. Rheumatol Int 2006; 26(3): 252-256.

1321. Stuhlmuller B, Haupl T, Hernandez MM, Grutzkau A, Kuban RJ, Tandon N et al. CD11c as a transcriptional biomarker to predict response to anti-TNF monotherapy with adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. Clin Pharmacol Ther 2010; 87(3): 311-321.

1322. Su KY, Lee HT, Chou CT, Tsai ST, Chen WS, Tsai CY. Improvement of active rheumatoid arthritis after etanercept injection: a single-center experience. J Chin Med Assoc 2009; 72(11): 581-587.

1323. Sugihara M, Tsutsumi A, Suzuki E, Wakamatsu E, Suzuki T, Ogishima H et al. Effects of infliximab therapy on gene expression levels of tumor necrosis factor α, tristetraprolin, T cell intracellular antigen 1, and Hu antigen R in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2007; 56(7): 2160-2169.

1324. Sugimoto T, Yasuda M, Sakaguchi M, Koyama T, Uzu T, Nishioka J et al. Acute interstitial nephritis associated with etanercept. Rheumatol Int 2008; 28(12): 1283-1284.

1325. Sugioka Y, Inui K, Koike T. Use of etanercept in a patient with rheumatoid arthritis on hemodialysis. Mod Rheumatol 2008; 18(3): 293-295.

1326. Sugiura F, Kojima T, Oba M, Tsuchiya H, Ishiguro N. Anaphylactic reaction to infliximab in two rheumatoid arthritis patients who had previously received infliximab andresumed. Mod Rheumatol 2005; 15(3): 201-203.

1327. Sugiura F, Kojima T, Oguchi T, Urata S, Yuzawa Y, Sakakibara A et al. A case of peripheral neuropathy and skin ulcer in a patient with rheumatoid arthritis after a single infusion of tocilizumab. Mod Rheumatol 2009; 19(2): 199-203.

1328. Sun B, Kavanaugh A, Boyle DL, Rosengren S, Wei N, Hammaker DP et al. Target effect of rituximab in rheumatoid arthritis in the ARISE trial: does clinical response correlate with baseline quantity of synovitis? Arthritis Rheum 2006; 54(9 Suppl S): S69-S70.

1329. Sundberg E, Grundtman C, Af Klint E, Lindberg J, Ernestam S, Ulfgren AK et al. Systemic TNF blockade does not modulate synovial expression of the pro-inflammatory mediator HMGB1 in rheumatoid arthritis patients: a prospective clinical study. Arthritis Res Ther 2008; 10(2): R33.

1330. Suwannalai P, Auethavekiat P, Udomsubpayakul U, Janvitayanujit S. The infectious profiles of anti-tumor necrosis factor agents in a Thai population: a retrospective study a the university-based hospital. Int J Rheum Dis 2009; 12(2): 118-124.

1331. Suzuki T, Ito S, Handa S, Kose K, Okamoto Y, Minami M et al. A new low-field extremity magnetic resonance imaging and proposed compact MRI score: evaluation of anti-tumor necrosis factor biologics on rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol 2009; 19(4): 358-365.

1332. Suzuki Y, Inoue K, Chiba J, Inoue Y, Kanbe K. Histological analysis of synovium by treatment of etanercept for rheumatoid arthritis. Int J Rheum Dis 2009; 12(1): 7-13.

1333. Svenson M, Geborek P, Saxne T, Bendtzen K. Monitoring patients treated with anti-TNF-α biopharmaceuticals: assessing serum infliximab and anti-infliximab antibodies. Rheumatology 2007; 46(12): 1828-1834.

1334. Sweet DD, Isac G, Morrison B, Fenwick J, Dhingra V. Purulent pericarditis in a patient with rheumatoid arthritis treated with etanercept and methotrexate. CJEM 2007; 9(1): 40-42.

1335. Szechinski J, Wiland P, Szczepanski L, Chudzik D, Sierakowski S, Klimiuk PA. One year combined treatment with methotrexate and monoclonal antibodies anti-TNFα (Remicade) in patients with active rheumatoid arthritis: multicenter clinical trial [Polnisch]. Reumatologia 2001; 39(3): 200-207.

1336. Szekanecz Z, Kerekes G, Soltesz P. Vascular effects of biologic agents in RA and spondyloarthropathies. Nat Rev Rheumatol 2009; 5(12): 677-684.

1337. Szeto T, Peterson J, Silva F. A case of tuberculous peritonitis in the United States in a patient with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. J Clin Rheumatol 2010; 16(3): 135-137.

1338. Szmyrka-Kaczmarek M, Wiland P, Szechinski J. Serum levels of soluble fas in rheumatoid arthritis patients treated with infliximab. Advances in Clinical and Experimental Medicine 2008; 17(4): 411-414.

1339. Tack CJ, Kleijwegt FS, Van Riel PLCM, Roep BO. Development of type 1 diabetes in a patient treated with anti-TNF-α therapy for active rheumatoid arthritis. Diabetologia 2009; 52(7): 1442-1444.

1340. Tai TL, O'Rourke KP, McWeeney M, Burke CM, Sheehan K, Barry M. Pneumocystis carinii pneumonia following a second infusion of infliximab. Rheumatology 2002; 41(8): 951-952.

1341. Taiwo B, Lee C, Venkat D, Tambar S, Sutton SH. Can tumor necrosis factor α blockade predispose to severe babesiosis? Arthritis Rheum 2007; 57(1): 179-181.

1342. Tak PP, Taylor PC, Breedveld FC, Smeets TJ, Daha MR, Kluin PM et al. Decrease in cellularity and expression of adhesion molecules by anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody treatment in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1996; 39(7): 1077-1081.

1343. Takahashi H, Shigehara K, Yamamoto M, Suzuki C, Naishiro Y, Tamura Y et al. Interferon γ assay for detecting latent tuberculosis infection in rheumatoid arthritis patients during infliximab administration. Rheumatol Int 2007; 27(12): 1143-1148.

1344. Takatori S, Kamata Y, Murosaki T, Iwamoto M, Minota S. Abrupt development of sarcoidosis with a prodromal increase in plasma osteopontin in a patient with rheumatoid arthritis during treatment with etanercept. J Rheumatol 2010; 37(1): 210-211.

1345. Takeuchi T. Treatment of inflammatory immunologic disease 3: anti-TNF therapy in rheumatoid arthritis. Intern Med 2007; 46(16): 1311-1312.

1346. Takeuchi T, Nakanishi T, Tabushi Y, Hata A, Shoda T, Kotani T et al. Serum protein profile of rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy (infliximab). J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 2007; 855(1): 66-70.

1347. Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y, Ishiguro N, Tanaka Y, Yamanaka H et al. Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2008; 67(2): 189-194.

1348. Takeuchi T, Yamanaka H, Inoue E, Nagasawa H, Nawata M, Ikari K et al. Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan: one-year outcome of joint destruction (RECONFIRM-2J). Mod Rheumatol 2008; 18(5): 447-454.

1349. Talip F, Walker N, Khan W, Zimmermann B. Treatment of Felty's syndrome with leflunomide. J Rheumatol 2001; 28(4): 868-870.

1350. Tam L-S, Griffith JF, Yu AB, Li TK, Li EK. Rapid improvement in rheumatoid arthritis patients on combination of methotrexate and infliximab: clinical and magnetic resonance imaging evaluation. Clin Rheumatol 2007; 26(6): 941-946.

1351. Tam L-S, Tomlinson B, Chu TT, Li TK, Li EK. Impact of TNF inhibition on insulin resistance and lipids levels in patients with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2007; 26(9): 1495-1498.

1352. Tan RJL, Gibbons LJ, Potter C, Hyrich KL, Morgan AW, Wilson AG et al. Investigation of rheumatoid arthritis susceptibility genes identifies association of AFF3 and CD226 variants with response to anti-tumour necrosis factor treatment. Ann Rheum Dis 2010; 69(6): 1029-1035.

1353. Tanaka Y, Takeuchi T, Inoue E, Saito K, Sekiguchi N, Sato E et al. Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan: one-year clinical outcomes (RECONFIRM-2). Mod Rheumatol 2008; 18(2): 146-152.

1354. Tanaka Y, Takeuchi T, Mimori T, Saito K, Nawata M, Kameda H et al. Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: RRR (remission induction by Remicade in RA) study. Ann Rheum Dis 2010; 69(7): 1286-1291.

1355. Tang B, McKenzie RS, Freedman D, Wagner S, Piech CT. Biologic therapy reduces patient-reported severity of rheumatoid arthritis in the real world setting. Value Health 2009; 12(3): A65.

1356. Tang B, Rahman M, Waters HC, Callegari P. Treatment persistence with adalimumab, etanercept, or infliximab in combination with methotrexate and the effects on health care costs in patients with rheumatoid arthritis. Clin Ther 2008; 30(7): 1375-1384.

1357. Tanh B, Rahman M, Naim A, Meissner B, Dehoratius R, Piech CT. A 2-year evaluation of infliximab's effectiveness in the treatment of rheumatoid arthritis in actual practice. Value Health 2009; 12(3): A64-A65.

1358. Tanino M, Matoba R, Nakamura S, Kameda H, Amano K, Okayama T et al. Prediction of efficacy of anti-TNF biologic agent, infliximab, for rheumatoid arthritis patients using a comprehensive transcriptome analysis of white blood cells. Biochem Biophys Res Commun 2009; 387(2): 261-265.

1359. Tanno M, Nakamura I, Kobayashi S, Kurihara K, Ito K. New-onset demyelination induced by infliximab therapy in two rheumatoid arthritis patients. Clin Rheumatol 2006; 25(6): 929-933.

1360. Tassiopoulos S, Benopoulou O, Mytilineou E, Andreopoulos A, Vaiopoulos G. Late onset of long-lasting fever as a sole complication of treatment with anti-TNFα. Clin Exp Rheumatol 2005; 23(1): 122-123.

1361. Taylor JC, Orkin R, Lanham J. Tuberculosis following therapy with infliximab may be refractory to antibiotic therapy. Rheumatology 2003; 42(7): 901-902.

1362. Taylor PC. Is abatacept an effective treatment for patients with RA who do not respond to other anti-TNF treatments? Nat Clin Pract Rheumatol 2006; 2(3): 128-129.

1363. Taylor PC, Feldmann M. Anti-TNF biologic agents: still the therapy of choice for rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol 2009; 5(10): 578-582.

1364. Taylor PC, Michael Peters A, Paleolog E, Chapman PT, Elliott MJ, McCloskey R et al. Reduction of chemokine levels and leukocyte traffic to joints by tumor necrosis factor α blockade in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2000; 43(1): 38-47.

1365. Taylor PC, Williams RO, Maini RN. Anti-TNF α therapy in rheumatoid arthritis: current and future directions. Curr Dir Autoimmun 2000; 2: 83-102.

1366. Tegzova D, Jarosova K, Vencovsky K, Ferdanova J, Pavelka K. Therapy of active rheumatoid arthritis with infliximab combined with methotrexate: results of a one-year open trial [Tschechisch]. Ceska Revmatologie 2002; 10(4): 165-170.

1367. Tegzova D, Pavelka K, Jarosova K, Vencovsky J. Therapy of active rheumatoid arthritis by infliximab in combination with methotrexate: results of one year open study [Tschechisch]. Rheumatologia 2004; 18(1): 41-46.

1368. Teichmann LL, Woenckhaus M, Vogel C, Salzberger B, Scholmerich J, Fleck M. Fatal pneumocystis pneumonia following rituximab administration for rheumatoid arthritis. Rheumatology 2008; 47(8): 1256-1257.

1369. Tektonidou MG, Serelis J, Skopouli FN. Peripheral neuropathy in two patients with rheumatoid arthritis receiving infliximab treatment. Clin Rheumatol 2007; 26(2): 258-260.

1370. Temekonidis TI, Georgiadis AN, Alamanos Y, Bougias DV, Voulgari PV, Drosos AA. Infliximab treatment in combination with cyclosporin A in patients with severe refractory rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2002; 61(9): 822-825.

1371. Teng YKO, Levarht EWN, Hashemi M, Bajema IM, Toes REM, Huizinga TWJ et al. Immunohistochemical analysis as a means to predict responsiveness to rituximab treatment. Arthritis Rheum 2007; 56(12): 3909-3918.

1372. Teng YKO, Levarht EWN, Toes REM, Huizinga TWJ, Van Laar JM. Residual inflammation after rituximab treatment is associated with sustained synovial plasma cell infiltration and enhanced B cell repopulation. Ann Rheum Dis 2009; 68(6): 1011-1016.

1373. Terslev L, Torp-Pedersen S, Qvistgaard E, Kristoffersen H, Rogind H, Danneskiold-Samsoe B et al. Effects of treatment with etanercept (Enbrel, TNRF:Fc) on rheumatoid arthritis evaluated by Doppler ultrasonography. Ann Rheum Dis 2003; 62(2): 178-181.

1374. Theodoridou A, Kartsios C, Yiannaki E, Markala D, Settas L. Reversible T-large granular lymphocyte expansion and neutropenia associated with adalimumab therapy. Rheumatol Int 2006; 27(2): 201-202.

1375. Thomas JE, Taoka CR, Gibbs BT, Fraser SL. Fatal pulmonary mycobacterium abscessus infection in a patient using etanercept. Hawaii Med J 2006; 65(1): 12-15.

1376. Thomas JW, Pflugfelder SC. Therapy of progressive rheumatoid arthritis-associated corneal ulceration with infliximab. Cornea 2005; 24(6): 742-744.

1377. Thompson CA. FDA approves tocilizumab to treat rheumatoid arthritis. Am J Health Syst Pharm 2010; 67(4): 254.

1378. Thonhofer R, Gaugg M, Kriessmayr M, Neumann HJ, Erlacher L. Spontaneous remission of marginal zone B cell lymphoma in a patient with seropositive rheumatoid arthritis after discontinuation of infliximab-methotrexate treatment. Ann Rheum Dis 2005; 64(7): 1098-1099.

1379. Thurlings RM, Teng O, Vos K, Gerlag DM, Aarden L, Stapel SO et al. Clinical response, pharmacokinetics, development of human anti-chimaeric antibodies, and synovial tissue response to rituximab treatment in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2010; 69(2): 409-412.

1380. Thurlings RM, Vos K, Gerlag DM, Tak PP. Disease activity-guided rituximab therapy in rheumatoid arthritis: the effects of re-treatment in initial nonresponders versus initial responders. Arthritis Rheum 2008; 58(12): 3657-3664.

1381. Thurlings RM, Vos K, Wijbrandts CA, Zwinderman AH, Gerlag DM, Tak PP. Synovial tissue response to rituximab: mechanism of action and identification of biomarkers of response. Ann Rheum Dis 2008; 67(7): 917-925.

1382. Tiliakos AN, Tiliakos NA. Ocular inflammatory disease in patients with RA taking etanercept: is discontinuation of etanercept necessary? J Rheumatol 2003; 30(12): 2727.

1383. Tjioe M, Gerritsen MJP, Den Broeder AA, Van Hooijdonk CAEM, Kroot EJA, Van Riel PLCM et al. Adalimumab, a fully human anti-TNF-α monoclonal antibody, treatment does not influence experimental UV response in the skin of rheumatoid arthritis patients. Exp Dermatol 2003; 12(4): 460-465.

1384. Tobon GJ, Canas C, Jaller JJ, Restrepo JC, Anaya JM. Serious liver disease induced by infliximab. Clin Rheumatol 2007; 26(4): 578-581.

1385. Todd DJ, Helfgott SM. Serum sickness following treatment with rituximab. J Rheumatol 2007; 34(2): 430-433.

1386. Toh ML, Marotte H, Blond JL, Jhumka U, Eljaafari A, Mougin B et al. Overexpression of synoviolin in peripheral blood and synoviocytes from rheumatoid arthritis patients and continued elevation in nonresponders to infliximab treatment. Arthritis Rheum 2006; 54(7): 2109-2118.

1387. Toki H, Momohara S, Ikari K, Kawamura K, Tsukahara S, Mochizuki T et al. Return of infliximab efficacy after total knee arthroplasty in a patient with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2008; 27(4): 549-550.

1388. Toki H, Momohara S, Tsukahara S, Ikari K. Infusion reaction to infliximab in a patient with rheumatoid arthritis after discontinuation over 1 year and readministration. J Rheumatol 2008; 35(9): 1896-1897.

1389. Tolusso B, Pietrapertosa D, Morelli A, De Santis M, Gremese E, Farina G et al. IL-1B and IL-1RN gene polymorphisms in rheumatoid arthritis: relationship with protein plasma levels and response to therapy. Pharmacogenomics 2006; 7(5): 683-695.

1390. Toonen EJM, Coenen MJH, Kievit W, Fransen J, Eijsbouts AM, Scheffer H et al. The tumour necrosis factor receptor superfamily member 1b 676T>G polymorphism in relation to response to infliximab and adalimumab treatment and disease severity in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2008; 67(8): 1174-1177.

1391. Torikai E, Kageyama Y, Suzuki M, Ichikawa T, Nagano A. The effect of infliximab on chemokines in patients with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2007; 26(7): 1088-1093.

1392. Torikai E, Kageyama Y, Takahashi M, Suzuki M, Ichikawa T, Nagafusa T et al. The effect of infliximab on bone metabolism markers in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology 2006; 45(6): 761-764.

1393. Torre-Cisneros J, Del Castillo M, Caston JJ, Castro MC, Perez V, Collantes E. Infliximab does not activate replication of lymphotropic herpesviruses in patients with refractory rheumatoid arthritis. Rheumatology 2005; 44(9): 1132-1135.

1394. Toubi E, Kessel A, Mahmudov Z, Hallas K, Rozenbaum M, Rosner I. Increased spontaneous apoptosis of CD4+CD25+ T cells in patients with active rheumatoid arthritis is reduced by infliximab. Ann N Y Acad Sci 2005; 1051: 506-514.

1395. Toubi E, Kessel A, Slobodin G, Boulman N, Pavlotzky E, Zisman D et al. Changes in macrophage function after rituximab treatment in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2007; 66(6): 818-820.

1396. Tournadre A, Ledoux-Eberst J, Poujol D, Dubost JJ, Ristori JM, Soubrier M. Exacerbation of interstitial lung disease during etanercept therapy: two cases. Joint Bone Spine 2008; 75(2): 215-218.

1397. Toussirot E, Berthelot JM, Pertuiset E, Bouvard B, Gaudin P, Wendling D et al. Pulmonary nodulosis and aseptic granulomatous lung disease occurring in patients with rheumatoid arthritis receiving tumor necrosis factor-α-blocking agent: a case series. J Rheumatol 2009; 36(11): 2421-2427.

1398. Toussirot E, Pertuiset E, Kantelip B, Wendling D. Sarcoidosis occuring during anti-TNF-α treatment for inflammatory rheumatic diseases: report of two cases. Clin Exp Rheumatol 2008; 26(3): 471-475.

1399. Toussirot E, Pertuiset E, Sordet C, Auge B, Wendling D, Pallot-Prades B et al. Safety of rituximab in rheumatoid arthritis patients with a history of severe or recurrent bacterial infection: observational study of 30 cases in everyday practice. Joint Bone Spine 2010; 77(2): 142-145.

1400. Tran S, Hooker RS, Cipher DJ, Reimold A. Patterns of biologic agent use in older males with inflammatory diseases: an institution-focused, observational post-marketing study. Drugs Aging 2009; 26(7): 607-615.

1401. Tresch S, Trueb RM, Kamarachev J, French LE, Hofbauer GFL. Disseminated herpes zoster mimicking rheumatoid vasculitis in a rheumatoid arthritis patient on etanercept. Dermatology 2009; 219(4): 347-349.

1402. Trethewey P. The role of tumor necrosis factor inhibitors in patients with RA. JAAPA 2002; 15(9): 23-24.

1403. Trocme C, Marotte H, Baillet A, Pallot-Prades B, Garin J, Grange L et al. Apolipoprotein A-I and platelet factor 4 are biomarkers for infliximab response in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2009; 68(8): 1328-1333.

1404. True DG, Penmetcha M, Peckham SJ. Disseminated cryptococcal infection in rheumatoid arthritis treated with methotrexate and infliximab. J Rheumatol 2002; 29(7): 1561-1563.

1405. Tsujimura S, Saito K, Nakayamada S, Tanaka Y. Etanercept overcomes P-glycoprotein-induced drug resistance in lymphocytes of patients with intractable rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol 2010; 20(2): 139-146.

1406. Tsujimura S, Saito K, Nawata M, Nakayamada S, Tanaka Y. Overcoming drug resistance induced by P-glycoprotein on lymphocytes in patients with refractory rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2008; 67(3): 380-388.

1407. Tsukahara S, Ikari K, Sato E, Yamanaka H, Hara M, Tomatsu T et al. A polymorphism in the gene encoding the Fcγ IIIA receptor is a possible genetic marker to predict the primary response to infliximab in Japanese patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2008; 67(12): 1791-1792.

1408. Tsuzaka K, Itami Y, Takeuchi T, Shinozaki N, Morishita T. ADAMTS5 is a biomarker for prediction of response to infliximab in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2010; 37(7): 1454-1460.

1409. Tubach F, Ravaud P, Salmon-Ceron D, Petitpain N, Brocq O, Grados F et al. Emergence of Legionella pneumophila pneumonia in patients receiving tumor necrosis factor-α antagonists. Clin Infect Dis 2006; 43(10): e95-e100.

1410. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, Allanore Y, Goupille P, Breban M et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: the three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. Arthritis Rheum 2009; 60(7): 1884-1894.

1411. Tunez I, Feijoo M, Huerta G, Montilla P, Munoz E, Ruiz A et al. The effect of infliximab on oxidative stress in chronic inflammatory joint disease. Curr Med Res Opin 2007; 23(6): 1259-1267.

1412. Turesson C, Riesbeck K. Septicemia with staphylococcus aureus, ß-hemolytic streptococci group B and G, and Escherichia coli in a patient with rheumatoid arthritis treated with a recombinant human interleukin 1 receptor antagonist (Anakinra). J Rheumatol 2004; 31(9): 1876.

1413. Tutuncu Z, Kavanaugh A, Zvaifler N, Corr M, Deutsch R, Boyle D. Fcγ receptor type IIIA polymorphisms influence treatment outcomes in patients with inflammatory arthritis treated with tumor necrosis factor α-blocking agents. Arthritis Rheum 2005; 52(9): 2693-2696.

1414. Tutuncu Z, Reed G, Kremer J, Kavanaugh A. Do patients with older-onset rheumatoid arthritis receive less aggressive treatment? Ann Rheum Dis 2006; 65(9): 1226-1229.

1415. Ulfgren AK, Andersson U, Engstrom M, Klareskog L, Maini RN, Taylor PC. Systemic anti-tumor necrosis factor α therapy in rheumatoid arthritis down-regulates synovial tumor necrosis factor α synthesis. Arthritis Rheum 2000; 43(11): 2391-2396.

1416. Umeda N, Ito S, Hayashi T, Goto D, Matsumoto I, Sumida T. A patient with rheumatoid arthritis who had a normal delivery under etanercept treatment. Intern Med 2010; 49(2): 187-189.

1417. Urata Y, Wakai Y, Kowatari K, Nitobe T, Mizushima Y. Polymyositis associated with infliximab treatment for rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol 2006; 16(6): 410-411.

1418. Uthman I, Husari A, Touma Z, Kanj SS. Fatal streptococcal toxic shock syndrome in a patient with rheumatoid arthritis treated with etanercept. Rheumatology 2005; 44(9): 1200-1201.

1419. Uthman I, Touma Z, El-Sayyad J, Zaitoun F. Successful retreatment with infliximab in patients with prior severe infusion reactions. Clin Rheumatol 2006; 25(4): 540-541.

1420. Vagadia V. Clinical comparision of efficacy and side effect profile of rituximab and anti-TNF in rheumatoid arthritis. Rheumatology 2010; 49(Suppl 1): i95.

1421. Valleala H, Korpela M, Mottonen T, Hienonen-Kempas T, Kauppi M, Hannonen P et al. Rituximab therapy in patients with rheumatoid arthritis refractory or with contraindication to anti-tumour necrosis factor drugs: real-life experience in Finnish patients. Scand J Rheumatol 2009; 38(5): 323-327.

1422. Vallerskog T, Heimburger M, Gunnarsson I, Zhou W, Wahren-Herlenius M, Trollmo C et al. Differential effects on BAFF and APRIL levels in rituximab-treated patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther 2006; 8(6): R167.

1423. Van Baarsen LG, Wijbrandts CA, Rustenburg F, Cantaert T, Van der Pouw Kraan TC, Baeten DL et al. Regulation of IFN response gene activity during infliximab treatment in rheumatoid arthritis is associated with clinical response to treatment. Arthritis Res Ther 2010; 12(1): R11.

1424. Van den Bemt BJF, Den Broeder AA, Snijders GF, Hekster YA, Van Riel PLCM, Benraad B et al. Sustained effect after lowering high-dose infliximab in patients with rheumatoid arthritis: a prospective dose titration study. Ann Rheum Dis 2008; 67(12): 1697-1701.

1425. Van der Bijl AE, Breedveld FC, Antoni CE, Kalden JR, Kary S, Burmester GR et al. An open-label pilot study of the effectiveness of adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and previous infliximab treatment: relationship to reasons for failure and anti-infliximab antibody status. Clin Rheumatol 2008; 27(8): 1021-1028.

1426. Van der Bijl AE, Emmer BJ, Breedveld FC, Middelkoop HAM, Jurgens CK, Van Buchem MA et al. Advanced magnetic resonance imaging of the brain in patients treated with TNF-α blocking agents. Clin Exp Rheumatol 2007; 25(2): 301-304.

1427. Van der Heijde D, Burmester G, Melo-Gomes J, Codreanu C, Martin Mola E, Pedersen R et al. Inhibition of radiographic progression with combination etanercept and methotrexate in patients with moderately active rheumatoid arthritis previously treated with monotherapy. Ann Rheum Dis 2009; 68(7): 1113-1118.

1428. Van der Heijde D, Burmester G, Melo-Gomes J, Codreanu C, Mola EM, Pedersen R et al. The safety and efficacy of adding etanercept to methotrexate or methotrexate to etanercept in moderately active rheumatoid arthritis patients previously treated with monotherapy. Ann Rheum Dis 2008; 67(2): 182-188.

1429. Van der Heijde D, Klareskog L. Reply to letter by Yazici and Yazici commenting on the two-year report on the trial of etanercept and methotrexate with radiographic and patient outcomes. Arthritis Rheum 2007; 56(3): 1031-1032.

1430. Van der Klooster JM, Bosman RJ, Oudemans-van Straaten HM, Van der Spoel JI, Wester JPJ, Zandstra DF. Disseminated tuberculosis, pulmonary aspergillosis and cutaneous herpes simplex infection in a patient with infliximab and methotrexate. Intensive Care Med 2003; 29(12): 2327-2329.

1431. Van der Laken CJ, Lems WF, Van Soesbergen RM, Van der Sande JJ, Dijkmans BAC. Paraplegia in a patient receiving anti-tumor necrosis factor therapy for rheumatoid arthritis: comment on the article by Mohan et al. Arthritis Rheum 2003; 48(1): 269-270.

1432. Van der Laken CJ, Voskuyl AE, Roos JC, Stigter van Walsum M, De Groot ER, Wolbink G et al. Imaging and serum analysis of immune complex formation of radiolabelled infliximab and anti-infliximab in responders and non-responders to therapy for rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2007; 66(2): 253-256.

1433. Van der Laken CJ, Voskuyl AE, Roos JC, Van Stigter Walsum M, De Groot ER, Wolbink GJ et al. The formation of infliximab and anti-infliximab immune complexes as an explanation for non-responding to infliximab treatment of rheumatoid arthritis: observational study in 4 patients [Niederländisch]. Ned Tijdschr Geneeskd 2008; 152(30): 1672-1677.

1434. Van der Pouw Kraan TC, Wijbrandts CA, Van Baarsen LG, Rustenburg F, Baggen JM, Verweij CL et al. Responsiveness to anti-tumour necrosis factor α therapy is related to pre-treatment tissue inflammation levels in rheumatoid arthritis patients. Ann Rheum Dis 2008; 67(4): 563-566.

1435. Van der Stoep D, Braunstahl GJ, Van Zeben J, Wouters J. Sarcoidosis during anti-tumor necrosis factor-α therapy: no relapse after rechallenge. J Rheumatol 2009; 36(12): 2847-2848.

1436. Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Tumour necrosis factor antagonists improve disease activity but not arterial stiffness in rheumatoid arthritis. Rheumatology 2005; 44(11): 1428-1432.

1437. Van Ede A, Den Broeder A, Wagenaar M, Van Riel P, Creemers MCW. Etanercept-related extensive pulmonary nodulosis in a patient with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2007; 34(7): 1590-1592.

1438. Van Eijk Y, Boonen A, Schulpen G, Schrijnemaekers V, Fiolet H, Van Linden SD. Safety and patient satisfaction of infliximab administration in an extramural setting supervised by a rheumatology specialist nurse. Ann Rheum Dis 2006; 65(2): 276.

1439. Van Ingen J, Boeree M, Janssen M, Ullmann E, De Lange W, De Haas P et al. Pulmonary mycobacterium szulgai infection and treatment in a patient receiving anti-tumor necrosis factor therapy. Nat Clin Pract Rheumatol 2007; 3(7): 414-419.

1440. Van Kuijk AWR, Wijbrandts CA, Vinkenoog M, Zheng TS, Reedquist KA, Tak PP. TWEAK and its receptor Fn14 in the synovium of patients with rheumatoid arthritis compared to psoriatic arthritis and its response to tumour necrosis factor blockade. Ann Rheum Dis 2010; 69(1): 301-304.

1441. Van Lieshout AWT, Creemers MCW, Radstake TRDJ, Elving LD, Van Riel PLCM. Graves' disease in a patient with rheumatoid arthritis during treatment with anti-tumor necrosis factor-α. J Rheumatol 2008; 35(5): 938-939.

1442. Van Oosterhout M, Levarht EWN, Sont JK, Huizinga TWJ, Toes REM, Van Laar JM. Clinical efficacy of infliximab plus methotrexate in DMARD naive and DMARD refractory rheumatoid arthritis is associated with decreased synovial expression of TNF α and IL18 but not CXCL12. Ann Rheum Dis 2005; 64(4): 537-543.

1443. Van Rijthoven AWAM, Bijlsma JWJ, Canninga-van Dijk M, Derksen RHWM, Van Roon JAG. Onset of systemic lupus erythematosus after conversion of infliximab to adalimumab treatment in rheumatoid arthritis with a pre-existing anti-dsDNA antibody level. Rheumatology 2006; 45(10): 1317-1319.

1444. Van Vollenhoven R, Harju A, Brannemark S, Klareskog L. Treatment with infliximab (Remicade) when etanercept (Enbrel) has failed or vice versa: data from the STURE registry showing that switching tumour necrosis factor α blockers can make sense. Ann Rheum Dis 2003; 62(12): 1195-1198.

1445. Van Vollenhoven R, Keystone E, Furie R, Blesch A, Wang CD, Curtis JR. Gastrointestinal safety of tocilizumab: data from patients with rheumatoid arthritis in Roche clinical trials and clinical practice. Rheumatology 2010; 49(Suppl 1): i103.

1446. Van Vollenhoven RF. Switching between anti-tumour necrosis factors: trying to get a handle on a complex issue. Ann Rheum Dis 2007; 66(7): 849-851.

1447. Van Vollenhoven RF. How to dose infliximab in rheumatoid arthritis: new data on a serious issue. Ann Rheum Dis 2009; 68(8): 1237-1239.

1448. Van Vollenhoven RF, Brannemark S, Klareskog L. Dose escalation of infliximab in clinical practice: improvements seen may be explained by a regression-like effect. Ann Rheum Dis 2004; 63(4): 426-430.

1449. Van Vollenhoven RF, Cohen S, Pavelka K, Kavanaugh A, Tak PP, Greenwald M et al. Response to rituximab in patients with rheumatoid arthritis is maintained by repeat therapy: results of an open-label trial. Ann Rheum Dis 2006; 65(Suppl 2): 510.

1450. Van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO 3rd, Keystone EC, Fleischmann R, Furst DE et al. Longterm safety of patients receiving rituximab in rheumatoid arthritis clinical trials. J Rheumatol 2010; 37(3): 558-567.

1451. Van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO, Keystone E, Fleischmann R, Furst DE et al. Long-term safety of rituximab: 6-year follow-up of the RA clinical trials and re-treatment population. Arthritis Rheum 2008; 58(9 Suppl S): S300-S301.

1452. Van Vollenhoven RF, Ernestam S, Harju A, Bratt J, Klareskog L. Etanercept versus etanercept plus methotrexate: a registry-based study suggesting that the combination is clinically more efficacious. Arthritis Res Ther 2003; 5(6): R347-R351.

1453. Van Vollenhoven RF, Gabay C, Hetland ML, Gomez-Reino JJ, Van Rie PLCM, Pavelka K et al. Seven-hundred and fifty patients treated with rituximab for RA in European registries: baseline data analysis from the Collaborative European Registries for Rituximab in RA (CERERRA). Arthritis Rheum 2008; 58(9 Suppl S): S301.

1454. Van Vollenhoven RF, Klareskog L. Clinical responses to tumor necrosis factor α antagonists do not show a bimodal distribution: data from the Stockholm tumor necrosis factor α followup registry. Arthritis Rheum 2003; 48(6): 1500-1503.

1455. Van Vollenhoven RF, Klareskog L. Infliximab dosage and infusion frequency in clinical practice: experiences in the Stockholm biologics registry STURE. Scand J Rheumatol 2007; 36(6): 418-423.

1456. Van Vollenhoven RF, Nishimoto N, Yamanaka H, Woodworth T, Schiff MH, Taylor A et al. Low incidence of mycobacterium tuberculosis infection in patients treated with tocilizumab. Rheumatology 2010; 49(Suppl 1): i109.

1457. Vander Cruyssen B, Van Looy S, Wyns B, Westhovens R, Durez P, Van den Bosch F et al. Four-year follow-up of infliximab therapy in rheumatoid arthritis patients with long-standing refractory disease: attrition and long-term evolution of disease activity. Arthritis Res Ther 2006; 8(4): R112.

1458. Vander Cruyssen B, Van Looy S, Wyns B, Westhovens R, Durez P, Van den Bosch F et al. DAS 28 best reflects the physician's clinical judgment of response to infliximab therapy in rheumatoid arthritis patients: validation of the DAS 28 score in patients under infliximab treatment. Arthritis Res Ther 2005; 7(5): R1063-R1071.

1459. Vanderpump M, Rhee K, Hamda A, Beynon H, Forbes J. Thyroid associated ophthalmopathy induced by etanercept. Thyroid 2009; 19(Suppl 1): S83-S84.

1460. Vandevyvere K, Luyten FP, Verschueren P, Lories R, Segaert S, Westhovens R. Pyoderma gangrenosum developing during therapy with TNF-α antagonists in a patient with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2007; 26(12): 2205-2206.

1461. Varani K, Massara A, Vincenzi F, Tosi A, Padovan M, Trotta F et al. Normalization of A2A and A3 adenosine receptor up-regulation in rheumatoid arthritis patients by treatment with anti-tumor necrosis factor α but not methotrexate. Arthritis Rheum 2009; 60(10): 2880-2891.

1462. Vassallo R, Matteson E, Thomas CF Jr. Clinical response of rheumatoid arthritis-associated pulmonary fibrosis to tumor necrosis factor-α inhibition. Chest 2002; 122(3): 1093-1096.

1463. Vassilopoulos D, Sialevris K, Malahtari S, Deutsch M, Manolakopoulos S, Archimandritis AJ. Subacute thyroiditis presenting as fever of unknown origin in a patient with rheumatoid arthritis under etanercept treatment. J Clin Rheumatol 2010; 16(2): 88-89.

1464. Vastesaeger N, Xu S, Aletaha D, St Clair EW, Smolen JS. A pilot risk model for the prediction of rapid radiographic progression in rheumatoid arthritis. Rheumatology 2009; 48(9): 1114-1121.

1465. Vavricka SR, Wettstein T, Speich R, Gaspert A, Bachli EB. Pulmonary granulomas after tumour necrosis factor α antagonist therapy. Thorax 2003; 58(3): 278-279.

1466. Vecchio P, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C, Szechinski J, Zhao C et al. The AIM trial: four-year safety and efficacy of abatacept in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to methotrexate. Intern Med J 2009; 39(Suppl 2): A73.

1467. Verhave JC, Van Altena R, Wijnands MJH, Roerdink HTJ. Tuberculous peritonitis during infliximab therapy. Neth J Med 2008; 66(2): 77-80.

1468. Verhelst X, Orlent H, Colle I, Geerts A, De Vos M, Van Vlierberghe H. Subfulminant hepatitis B during treatment with adalimumab in a patient with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis B. Eur J Gastroenterol Hepatol 2010; 22(4): 494-499.

1469. Verschueren K, Van Essche E, Verschueren P, Taelman V, Westhovens R. Development of sarcoidosis in etanercept-treated rheumatoid arthritis patients. Clin Rheumatol 2007; 26(11): 1969-1971.

1470. Vetter C. Rheumatodie Arthritis: Abatacept unterbindet die Aktivierung von T-Zellen. Dtsch Apoth Ztg 2008; 148(26): 44-45.

1471. Vigna-Perez M, Abud-Mendoza C, Cuevas-Orta E, Baranda L, Paredes-Saharopulos O, Moreno R et al. In vivo effect of rituximab on regulatory T cells and apoptosis in patients with rheumatoid arthritis. Immunologia 2006; 25(3): 167-172.

1472. Vigna-Perez M, Abud-Mendoza C, Portillo-Salazar H, Alvarado-Sanchez B, Cuevas-Orta E, Moreno-Valdes R et al. Immune effects of therapy with adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. Clin Exp Immunol 2005; 141(2): 372-380.

1473. Vila AT, Puig L, Fernandez-Figueras MT, Laiz AM, Vidal D, Alomar A. Adverse cutaneous reactions to anakinra in patients with rheumatoid arthritis: clinicopathological study of five patients. Br J Dermatol 2005; 153(2): 417-423.

1474. Villamayor Blanco L, Moreno Ramos MJ, Urbieta Sanz E, Martinez Penella M, Jorge Vidal V, Gonzalez Perez-Crespo C et al. Study of adalimumab's use in rheumatoid arthritis. European Journal of Clinical Pharmacy 2006; 8(3): 157-158,160-162.

1475. Villeneuve E, St-Pierre A, Haraoui B. Interstitial pneumonitis associated with infliximab therapy. J Rheumatol 2006; 33(6): 1189-1193.

1476. Vis M, Bos WH, Wolbink G, Voskuyl AE, Twisk JWR, Van de Stadt R et al. IgM-rheumatoid factor, anti-cyclic citrullinated peptide, and anti-citrullinated human fibrinogen antibodies decrease during treatment with the tumor necrosis factor blocker infliximab in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2008; 35(3): 425-428.

1477. Vis M, Haavardsholm E, Haugeberg G, Voskuyl A, Uhlig T, Djkmans B et al. Generalized and local bone loss in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab. J Bone Miner Res 2005; 20(9 Suppl 1): S405.

1478. Vis M, Havaardsholm EA, Haugeberg G, Uhlig T, Voskuyl AE, Van de Stadt RJ et al. Evaluation of bone mineral density, bone metabolism, osteoprotegerin and receptor activator of the NFkappaB ligand serum levels during treatment with infliximab in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2006; 65(11): 1495-1499.

1479. Vis M, Nurmohamed MT, Wolbink G, Voskuyl AE, De Koning M, Van de Stadt R et al. Short term effects of infliximab on the lipid profile in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2005; 32(2): 252-255.

1480. Vis M, Voskuyl AE, Wolbink GJ, Dijkmans BAC, Lems WF. Bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab. Ann Rheum Dis 2005; 64(2): 336-337.

1481. Vis M, Wolbink GJ, Lodder MC, Kostense PJ, Van de Stadt RJ, De Koning MHMT et al. Early changes in bone metabolism in rheumatoid arthritis patients treated with infliximab. Arthritis Rheum 2003; 48(10): 2996-2997.

1482. Vital EM, Dass S, Buch MH, Rawstron AC, Ponchel F, McGonagle D et al. Re-treatment of rheumatoid arthritis patients who were initial nonresponders to rituximab: comment on the article by Thurlings et al. Arthritis Rheum 2009; 60(6): 1867.

1483. Vital EM, Dass S, Rawstron AC, Buch MH, Goeb V, Henshaw K et al. Management of nonresponse to rituximab in rheumatoid arthritis: predictors and outcome of re-treatment. Arthritis Rheum 2010; 62(5): 1273-1279.

1484. Volpe A, Caramaschi P, Carletto A, Pieropan S, Bambara LM, Biasi D. Psoriasis onset during infliximab treatment: description of two cases. Rheumatol Int 2006; 26(12): 1158-1160.

1485. Von Muhlen CA, Zylbergeld Neto DZ. Treatment of rheumatoid arthritis using anti-TNF therapy: patients view [Portugiesisch]. Rev Bras Med 2005; 62(3): 82-89.

1486. Vonkeman H, Ten Napel C, Rasker H, Van de Laar M. Disseminated primary varicella infection during infliximab treatment. J Rheumatol 2004; 31(12): 2517-2518.

1487. Vonkeman HE, Van der Valk PD, Mulder L, Van de Laar MA. Fatal miliary tuberculosis during treatment with infliximab [Niederländisch]. Ned Tijdschr Geneeskd 2002; 146(25): 1196-1199.

1488. Vordenbaumen S, Neuen-Jacob E, Richter J, Schneider M. Inclusion body myositis in a patient with long standing rheumatoid arthritis treated with anti-TNFα and rituximab. Clin Rheumatol 2010; 29(5): 555-558.

1489. Vos K, Thurlings RM, Wijbrandts CA, Van Schaardenburg D, Gerlag DM, Tak PP. Early effects of rituximab on the synovial cell infiltrate in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2007; 56(3): 772-778.

1490. Voulgari PV, Alamanos Y, Drosos AA. Persistent clinical response of infliximab therapy in patients with refractory rheumatoid arthritis, over a 3-year period. Curr Clin Pharmacol 2006; 1(1): 103-108.

1491. Voulgari PV, Alamanos Y, Nikas SN, Bougias DV, Temekonidis TI, Drosos AA. Infliximab therapy in established rheumatoid arthritis: an observational study. Am J Med 2005; 118(5): 515-520.

1492. Voulgari PV, Markatseli TE, Exarchou SA, Zioga A, Drosos AA. Granuloma annulare induced by anti-tumour necrosis factor therapy. Ann Rheum Dis 2008; 67(4): 567-570.

1493. Vultaggio A, Matucci A, Parronchi P, Rossi O, Palandri F, Romagnani S et al. Safety and tolerability of infliximab therapy: suggestions and criticisms based on wide clinical experience. Int J Immunopathol Pharmacol 2008; 21(2): 367-374.

1494. Waguri-Nagaya Y, Kobayashi M, Goto H, Hisazaki S, Tsuchiya A, Otsuka T. Septic arthritis of the right ankle caused by Staphylococcus aureus infection in a rheumatoid arthritis patient treated with etanercept. Mod Rheumatol 2007; 17(4): 338-340.

1495. Wakabayashi H, Sudo A, Hasegawa M, Oka H, Uchida A, Nishioka K. Retrospective clinical study of the efficacy of lower-dose methotrexate and infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2010; 29(6): 671-675.

1496. Wakefield RJ, Freeston JE, Hensor EMA, Bryer D, Quinn MA, Emery P. Delay in imaging versus clinical response: a rationale for prolonged treatment with anti-tumor necrosis factor medication in early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2007; 57(8): 1564-1567.

1497. Wallenius M, Rodevand E, Skomsvoll JF. Clinical experience with TNF-α inhibitors in rheumatoid arthritis [Norwegisch]. Tidsskr Nor Laegeforen 2005; 125(12): 1664-1666.

1498. Wallis RS. Reactivation of latent tuberculosis by TNF blockade: the role of interferon γ. J Invest Dermatol 2007; 12(1): 16-21.

1499. Walsh CAE, Fearon U, FitzGerald O, Veale DJ, Bresnihan B. Decreased CD20 expression in rheumatoid arthritis synovium following 8 weeks of rituximab therapy. Clin Exp Rheumatol 2008; 26(4): 656-658.

1500. Walsh CAE, Minnock P, Slattery C, Kennedy N, Pang F, Veale DJ et al. Quality of life and economic impact of switching from established infliximab therapy to adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology 2007; 46(7): 1148-1152.

1501. Warrington KJ. Anti-tumor necrosis factor α therapy in rheumatoid arthritis: hitting two birds with one stone? Arthritis Rheum 2004; 51(3): 309-310.

1502. Wasserman MJ, Weber DA, Guthrie JA, Bykerk VP, Lee P, Keystone EC. Infusion-related reactions to infliximab in patients with rheumatoid arthritis in a clinical practice setting: relationship to dose, antihistamine pretreatment, and infusion number. J Rheumatol 2004; 31(10): 1912-1917.

1503. Watson P, Simler N, Screaton N, Lillicrap M. Management of accelerated pulmonary nodulosis following etanercept therapy in a patient with rheumatoid arthritis. Rheumatology 2008; 47(6): 928-929.

1504. Weaver AL, Lautzenheiser RL, Schiff MH, Gibofsky A, Perruquet JL, Luetkemeyer J et al. Real-world effectiveness of select biologic and DMARD monotherapy and combination therapy in the treatment of rheumatoid arthritis: results from the RADIUS observational registry. Curr Med Res Opin 2006; 22(1): 185-198.

1505. Weinblatt M, Bathon J, Kremer J, Genovese M. Efficacy and safety of up to 10 years of etanercept therapy in North American patients with early and long-standing rheumatoid arthritis. J Am Acad Dermatol 2009; 60(3 Suppl 1): AB56.

1506. Weinblatt ME. Questions and answers in 2008 about biologics in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2008; 35(9): 1878-1881.

1507. Weinblatt ME, Genovese MC, Moreland LW, Bathon JM, Kremer JM, Fleischmann RM et al. Efficacy and safety of over 9 years of etanercept (ENBREL) therapy in North American patients with early and long-standing rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2006; 54(9 Suppl S): S249.

1508. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Kavanaugh AF, Chartash EK, Segurado OG. Long term efficacy and safety of adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: ARMADA 4 year extended study. Ann Rheum Dis 2006; 65(6): 753-759.

1509. Weinblatt ME, Schiff MH, Furst DE, Kavanaugh AK, Perez JL, Segurado OG. Clinical characteristics of patients who continued long-term treatment in a 6-year extension study of adalimumab therapy in RA. Ann Rheum Dis 2006; 65(Suppl 2): 158-159.

1510. Weisman MH, Nichol MB, Knight TK, Boggs RL, Chartash EK. The importance of pain and the impact of adalimumab on pain in RA patients. Ann Rheum Dis 2003; 62(Suppl 1): 351.

1511. Weiss J. Rheumatoide Arthritis: Etanercept senkt Anti-CCP-Spiegel. Aktuelle Rheumatologie 2006; 31(6): 287.

1512. Weisscher N, Wijbrandts CA, De Haan R, Glas CAW, Vermeulen M, Tak PP. The Academic Medical Center linear disability score item bank: psychometric properties of a new generic disability measure in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2007; 34(6): 1222-1228.

1513. Wells AF, Kupper H, Fischkoff S, Chartash E. Injection-site reactions in adalimumab rheumatoid arthritis (RA) pivotal clinical trials. Ann Rheum Dis 2003; 62(Suppl 1): 411.

1514. Wendling D. Surgery in rheumatoid arthritis patients under anti-TNF-α therapy: what is the risk? Clin Rheumatol 2007; 26(8): 1396-1397.

1515. Wendling D, Aubin F. Metastatic malignant melanoma in a patient taking interleukin-1 receptor antagonist. Joint Bone Spine 2006; 73(3): 333-334.

1516. Wendling D, Materne GE, Michel F, Lohse A, Lehuede G, Toussirot E et al. Infliximab continuation rates in patients with rheumatoid arthritis in everyday practice. Joint Bone Spine 2005; 72(4): 309-312.

1517. Wendling D, Murad M, Mathieu S, Berger E, Rumbach L. Systemic nocardiosis in a case of rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor blockers. J Rheumatol 2008; 35(3): 539-542.

1518. Wendling D, Streit G, Toussirot E, Prati C. Herpes zoster in patients taking TNFα antagonists for chronic inflammatory joint disease. Joint Bone Spine 2008; 75(5): 540-543.

1519. Wenham C, Gadsby K, Deighton C. Three significant cases of neutropenia with etanercept. Rheumatology 2008; 47(3): 376-377.

1520. Westhovens R, Kremer JM, Moreland LW, Emery P, Russell AS, Li T et al. Safety and efficacy of the selective costimulation modulator abatacept in patients with rheumatoid arthritis receiving background methotrexate: a 5-year extended phase IIB study. J Rheumatol 2009; 36(4): 736-742.

1521. Wick MC, Ernestam S, Lindblad S, Bratt J, Klareskog L, Van Vollenhoven RF. Adalimumab (Humira) restores clinical response in patients with secondary loss of efficacy from infliximab (Remicade) or etanercept (Enbrel): results from the STURE registry at Karolinska University Hospital. Scand J Rheumatol 2005; 34(5): 353-358.

1522. Wijbrandts CA, Dijkgraaf MGW, Kraan MC, Vinkenoog M, Smeets TJ, Dinant H et al. The clinical response to infliximab in rheumatoid arthritis is in part dependent on pretreatment tumour necrosis factor α expression in the synovium. Ann Rheum Dis 2008; 67(8): 1139-1144.

1523. Wijbrandts CA, Klaasen R, Dijkgraaf MGW, Gerlag DM, Van Eck-Smit BLF, Tak PP. Bone mineral density in rheumatoid arthritis patients 1 year after adalimumab therapy: arrest of bone loss. Ann Rheum Dis 2009; 68(3): 373-376.

1524. Wijbrandts CA, Remans PH, Klarenbeek PL, Wouters D, Van den Bergh Weerman MA, Smeets TJ et al. Analysis of apoptosis in peripheral blood and synovial tissue very early after initiation of infliximab treatment in rheumatoid arthritis patients. Arthritis Rheum 2008; 58(11): 3330-3339.

1525. Wijbrandts CA, Van Leuven SI, Boom HD, Gerlag DM, Stroes EGS, Kastelein JJP et al. Sustained changes in lipid profile and macrophage migration inhibitory factor levels after anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2009; 68(8): 1316-1321.

1526. Wijngaarden S, Van de Winkel JGJ, Bijlsma JWJ, Lafeber FPJG, Van Roon JAG. Treatment of rheumatoid arthritis patients with anti-TNF-α monoclonal antibody is accompanied by down-regulation of the activating Fcγ receptor I on monocytes. Clin Exp Rheumatol 2008; 26(1): 89-95.

1527. Wiland P, Wiela-Hojenska A, Glowska A, Chlebicki A, Hurkacz M, Orzechowska-Juzwenko K et al. Renal function in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate and infliximab. Clin Exp Rheumatol 2004; 22(4): 469-472.

1528. Wilson ML, Sewell LD, Mowad CM. Primary cutaneous Cryptococcosis during therapy with methotrexate and adalimumab. J Drugs Dermatol 2008; 7(1): 53-54.

1529. Winfield H, Lain E, Horn T, Hoskyn J. Eosinophilic cellulitislike reaction to subcutaneous etanercept injection. Arch Dermatol 2006; 142(2): 218-220.

1530. Winning A. Infliximab in the treatment of rheumatoid arthritis. Journal of Clinical Excellence 2001; 3(4): 211-214.

1531. Winthrop KL, Chang E, Yamashita S, Iademarco MF, LoBue PA. Nontuberculous mycobacteria infections and anti-tumor necrosis factor-α therapy. Emerg Infect Dis 2009; 15(10): 1556-1561.

1532. Winthrop KL, Siegel JN, Jereb J, Taylor Z, Iademarco MF. Tuberculosis associated with therapy against tumor necrosis factor α. Arthritis Rheum 2005; 52(10): 2968-2974.

1533. Wislowska M, Jakubicz D. Preliminary evaluation in rheumatoid arthritis activity in patients treated with TNF-α blocker plus methotrexate versus methotrexate or leflunomide alone. Rheumatol Int 2007; 27(7): 641-647.

1534. Wittkowski H, Foell D, Af Klint E, De Rycke L, De Keyser F, Frosch M et al. Effects of intra-articular corticosteroids and anti-TNF therapy on neutrophil activation in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2007; 66(8): 1020-1025.

1535. Wolbink GJ, Vis M, Lems W, Voskuyl AE, De Groot E, Nurmohamed MT et al. Development of antiinfliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2006; 54(3): 711-715.

1536. Wolbink GJ, Voskuyl AE, Lems WF, De Groot E, Nurmohamed MT, Tak PP et al. Relationship between serum trough infliximab levels, pretreatment C reactive protein levels, and clinical response to infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2005; 64(5): 704-707.

1537. Wolfe F, Caplan L, Michaud K. Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia: associations with prednisone, disease-modifying antirheumatic drugs, and anti-tumor necrosis factor therapy. Arthritis Rheum 2006; 54(2): 628-634.

1538. Wolfe F, Caplan L, Michaud K. Rheumatoid arthritis treatment and the risk of severe interstitial lung disease. Scand J Rheumatol 2007; 36(3): 172-178.

1539. Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. Arthritis Rheum 2004; 50(6): 1740-1751.

1540. Wolfe F, Michaud K. Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. Am J Med 2004; 116(5): 305-311.

1541. Wolfe F, Michaud K. Assessment of pain in rheumatoid arthritis: minimal clinically significant difference, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. J Rheumatol 2007; 34(8): 1674-1683.

1542. Wolfe F, Michaud K. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. Arthritis Rheum 2007; 56(5): 1433-1439.

1543. Wolfe F, Michaud K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: analyses from a large US observational study. Arthritis Rheum 2007; 56(9): 2886-2895.

1544. Wolfe F, Michaud K, Anderson J, Urbansky K. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. Arthritis Rheum 2004; 50(2): 372-379.

1545. Wolfe F, Michaud K, Li T. Sleep disturbance in patients with rheumatoid arthritis: evaluation by medical outcomes study and visual analog sleep scales. J Rheumatol 2006; 33(10): 1942-1951.

1546. Wollina U, Hansel G, Koch A, Schonlebe J, Kostler E, Haroske G. Tumor necrosis factor-α inhibitor-induced psoriasis or psoriasiform exanthemata: first 120 cases from the literature including a series of six new patients. Am J Clin Dermatol 2008; 9(1): 1-14.

1547. Wondergem MJ, Voskuyl AE, Van Agtmael MA. A case of legionellosis during treatment with a TNFα antagonist. Scand J Infect Dis 2004; 36(4): 310-311.

1548. Wood KL, Hage CA, Knox KS, Kleiman MB, Sannuti A, Day RB et al. Histoplasmosis after treatment with anti-tumor necrosis factor-α therapy. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167(9): 1279-1282.

1549. Wooten MD, Reddy GV, Johnson RD. Atrial fibrillation occurring in a patient taking etanercept plus methotrexate for rheumatoid arthritis. Del Med J 2000; 72(12): 517-519.

1550. Wu E, Chen L, Birnbaum H, Yang E, Cifaldi M. Retrospective claims data analysis of dosage adjustment patterns of TNF antagonists among patients with rheumatoid arthritis. Curr Med Res Opin 2008; 24(8): 2229-2240.

1551. Yamamoto A, Sato K, Miyoshi F, Shindo Y, Yoshida Y, Yokota K et al. Analysis of cytokine production patterns of peripheral blood mononuclear cells from a rheumatoid arthritis patient successfully treated with rituximab. Mod Rheumatol 2010; 20(2): 183-187.

1552. Yamamoto M, Takahashi H, Wakasugi H, Sukawa Y, Saito M, Suzuki C et al. Leukoencephalopathy during administration of etanercept for refractory rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol 2007; 17(1): 72-74.

1553. Yamanaka H, Goto K, Miyamoto K. Scoring evaluation for histopathological features of synovium in patients with rheumatoid arthritis during anti-tumor necrosis factor therapy. Rheumatol Int 2010; 30(3): 409-413.

1554. Yamanaka H, Tanaka Y, Sekiguchi N, Inoue E, Saito K, Kameda H et al. Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan (RECONFIRM). Mod Rheumatol 2007; 17(1): 28-32.

1555. Yazdani-Biuki B, Stadlmaier E, Mulabecirovic A, Brezinschek R, Tilz G, Demel U et al. Blockade of tumour necrosis factor {α} significantly alters the serum level of IgG- and IgA-rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2005; 64(8): 1224-1226.

1556. Yazici S, Yazici M, Erer B, Calik Y, Ozhan H, Ataoglu S. The platelet indices in patients with rheumatoid arthritis: mean platelet volume reflects disease activity. Platelets 2010; 21(2): 122-125.

1557. Yazici Y, Erkan D. Do etanercept-naive patients with rheumatoid arthritis respond better to infliximab than patients for whom etanercept has failed? Ann Rheum Dis 2004; 63(5): 607-608.

1558. Yazici Y, Erkan D, Kulman I, Belostocki K, Harrison MJ. Decreased flares of rheumatoid arthritis during the first year of etanercept treatment: further evidence of clinical effectiveness in the "real world". Ann Rheum Dis 2002; 61(7): 638-640.

1559. Yazici Y, Krasnokutsky S, Barnes JP, Hines PL, Wang J, Rosenblatt L. Changing patterns of tumor necrosis factor inhibitor use in 9074 patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2009; 36(5): 907-913.

1560. Yazici Y, McMorris BJ, Darkow T, Rosenblatt LC. Patient and physician perception of the infusion process of the biologic agents abatacept, infliximab, and rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2009; 27(6): 907-913.

1561. Yazici Y, Yazici H. Trial of etanercept and methotrexate with radiographic and patient outcomes two-year clinical and radiographic results: comment on the article by Van der Heijde et al. Arthritis Rheum 2006; 54(9): 3061-3062.

1562. Ye C, Sholter D, Martin L, Keeling S. The successful switch of rheumatoid arthritis patients who develop drug-induced lupus on one anti-TNFα agent to another anti-TNFα agent. J Rheumatol 2010; 37(6 Suppl 2): 1275.

1563. Yelin E, Trupin L, Katz P, Lubeck D, Rush S, Wanke L. Association between etanercept use and employment outcomes among patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2003; 48(11): 3046-3054.

1564. Yim K, Nazeer SH, Kiska D, Rose FB, Brown D, Cynamon MH. Recurrent mycobacterium xenopi infection in a patient with rheumatoid arthritis receiving etanercept. Scand J Infect Dis 2004; 36(2): 150-154.

1565. Yousem SA, Dacic S. Pulmonary lymphohistiocytic reactions temporally related to etanercept therapy. Mod Pathol 2005; 18(5): 651-655.

1566. Zamarron C, Maceiras F, Gonzalez J, Gomez-Reino JJ. Worsening of obstructive sleep apnoeas in a patient with rheumatoid arthritis treated with anti-tumor necrosis factor. Respir Med 2004; 98(2): 123-125.

1567. Zamarron C, Maceiras F, Mera A, Gomez-Reino JJ. Effect of the first infliximab infusion on sleep and alertness in patients with active rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2004; 63(1): 88-90.

1568. Zhou H, Buckwalter M, Boni J, Mayer P, Raible D, Wajdula J et al. Population-based pharmacokinetics of the soluble TNFr etanercept: a clinical study in 43 patients with ankylosing spondylitis compared with post hoc data from patients with rheumatoid arthritis. Int J Clin Pharmacol Ther 2004; 42(5): 267-276.

1569. Ziegler R. Rheumatoide Arthritis: Tocilizumab; neues Behandlungskonzept. Krankenhauspharmazie 2009; 30(2): 86-88.

1570. Zikou AK, Argyropoulou MI, Voulgari PV, Xydis VG, Nikas SN, Efremidis SC et al. Magnetic resonance imaging quantification of hand synovitis in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. J Rheumatol 2006; 33(2): 219-223.

1571. Zimmer C, Beiderlinden M, Peters J. Lethal acute respiratory distress syndrome during anti-TNF-α therapy for rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2006; 25(3): 430-432.

1572. Zink A, Listing J, Kary S, Ramlau P, Stoyanova-Scholz M, Babinsky K et al. Treatment continuation in patients receiving biological agents or conventional DMARD therapy. Ann Rheum Dis 2005; 64(9): 1274-1279.

1573. Zink A, Listing J, Strangfeld A, Gromnica-Ihle E, Demary W, Schneider M. Dosisanpassung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis unter Therapie mit Infliximab in der rheumatologischen Versorgung in Deutschland. Z Rheumatol 2006; 65(5): 441-446.

1574. Zink A, Strangfeld A, Schneider M, Herzer P, Hierse F, Stoyanova-Scholz M et al. Effectiveness of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis in an observational cohort study: comparison of patients according to their eligibility for major randomized clinical trials. Arthritis Rheum 2006; 54(11): 3399-3407.

1575. Ziswiler HR, Aeberli D, Villiger PM, Moller B. High-resolution ultrasound confirms reduced synovial hyperplasia following rituximab treatment in rheumatoid arthritis. Rheumatology 2009; 48(8): 939-943.

1576. Zoli A, Massi G, Pinnelli M, Lo Cuccio CDB, Castri F, Ferraccioli G. Interstitial granulomatous dermatitis in rheumatoid arthritis responsive to etanercept. Clin Rheumatol 2010; 29(1): 99-101.

1577. Zon-Giebel A, Liwoch-Morzol W, Witkowska-Tomiczek J, Banasik A, Sikora P, Zielonka E et al. Early outcome of patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab [Polnisch]. Reumatologia 2006; 44(3): 128-133.

1578. Zundorf I, Dingermann T. Kineret, Enbrel, Remicade und Co. Pharm Unserer Zeit 2003; 32(5): 376-383.

Nicht E6 (Studientyp)

1. Late-Breaking Abstracts: American College of Rheumatology 2009 Annual Scientific Meeting. Arthritis Rheum 2009; 60(12): 3859-3861.

2. Bejarano V, Quinn MA, Conaghan PG, Reece R, Keenan A, Walker D et al. Improved work stability and reduced job loss with adalimumab plus methotrexate in early rheumatoid arthritis: results of the prevention of work disability (PROWD) study. Ann Rheum Dis 2007; 66(Suppl 2): 176.

3. Bojke C, Cifaldi M, Ray S, Van Hout B. Maintenance of physical function improves employment status over time for patients with early rheumatoid arthritis. Rheumatology 2010; 49(Suppl 1): i72-i73.

4. Bongartz T, Warren FC, Mines D, Matteson EL, Abrams KR, Sutton AJ. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: a systematic review and individual patient data-based meta-analysis of randomized controlled trials. Arthritis Rheum 2008; 58(9 Suppl S): S782.

5. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, Van Vollenhoven R et al. The efficacy and safety of adalimunab (Humira) plus methotrexate vs. adalimumab alone or methotrexate alone in the early treatment of rheumatoid arthritis (RA): 1-and 2-year results of the PREMIER study. Ann Rheum Dis 2005; 64(Suppl 3): 60.

6. Cividino A, Cohen S, Keystone E. Continued inhibition of structural damage in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab at 2 years: REFLEX study. J Rheumatol 2009; 36(11): 2592-2593.

7. Codreanu C, Combe B, Fiocco U, Gaubitz M, Geusens PP, Kvien T et al. Double-blind comparison of etanercept and sulfasalazine, alone and combined in active RA patients. Ann Rheum Dis 2003; 62(Suppl 1): 145.

8. Combe B, Kvien TK, Fatenejad S, Wajdula J. A 2-year double-blind comparison of etanercept (enbrel) and sulfasalazine, alone and combined in patients with active rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2005; 52(9 Suppl S): S142.

9. Deodhar A, Isaacs J, Rigby W, Racewicz AJ, Abud-Mendoza C, McLean L et al. Improved quality of life (QoL) with rituximab (RTX) as first-line biologic therapy in patients (pts) with active rheumatoid arthritis (RA): results from a phase III randomized controlled study (SERENE). Arthritis Rheum 2008; 58(9 Suppl S): S302.

10. Dougados M, Emery P, Westhovens R, Le Bars M, Vratsanos G, Teng J et al. Abatacept provides increasing improvements in clinical measures of disease activity over time: results from the AIM trial. Ann Rheum Dis 2007; 66(Suppl 2): 429.

11. Dougados M, Kavanagh A, Espinoza L, Sibilia J, Aranda R, Becker JC et al. Selective co-stimulation modulation with abatacept leads to improvements in ACR responses in patients with an inadequate response to etanercept, infliximab or both: the ATTAIN trial. Arthritis Rheum 2005; 52(9 Suppl S): S137-S138.

12. Dougados M, Keiserman M, Codding C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S et al. Efficacy of abatacept or infliximab treatment in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: results from a 1-year double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Ann Rheum Dis 2007; 66(Suppl 2): 88.

13. Durez P, Emery P, Hall S, Koenig A, Sato R, Singh A et al. Assessment of patient-reported outcomes from a double-blind trial of etanercept and methotrexate combination in early active rheumatoid arthritis: the COMET trial. Arthritis Rheum 2008; 58(9 Suppl S): S457.

14. Durez P, Malghem J, Toukap AN, Depresseux G, Lauwerys BR, Westhovens R et al. A prospective one year randomized comparative clinical and MRI study of the effects of methotrexate (MTX) alone or in combination with infliximab (IFX) or intravenous (IV) pulse methylprednisolone (MP) in early rheumatoid arthritis (RA). Ann Rheum Dis 2006; 65(Suppl 2): 54-55.

15. Emery P, Breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Pedersen R et al. Clinical remission, radiographic non-progression, and normalized function with the combination of etanercept and methotrexate in the treatment of early active rheumatoid arthritis: 1-year results of the COMET trial. Arthritis Rheum 2008; 58(9 Suppl S): S617.

16. Emery P, Fleischmann RM, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Ramos-Remus C, Gomez-Reino JJ et al. Rituximab in rheumatoid arthritis: a double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. Arthritis Rheum 2005; 52(9 Suppl S): S709.

17. Emery P, Rigby WF, Cornbe B, Catim K, Szczepaski LJ, Roschmann RA et al. Efficacy and safety of rituximab (RTX) as first-line biologic therapy in patients (pts) with active rheumatoid arthritis (RA): results of a phase III randomized controlled study (SERENE). Arthritis Rheum 2008; 58(9 Suppl S): S302.

18. Emery P, Westhovens R, Moreland L, Nuamah I, Aranda R, Becker J et al. CTLA4IG (BMS-188667) in a phase IIB, multi-center, randomized, double-blind, placebo controlled study in rheumatoid arthritis patients receiving methotrexate showed correlation between the clinical response and key biomarkers. Ann Rheum Dis 2003; 62(Suppl 1): 409.

19. Emery R, Filipowicz-Sosnowska A, Szczepanski L, Racewicz A, Schechtman J, Fleischmann RM et al. Primary analysis of a double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial of rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate (Dancer trial). Ann Rheum Dis 2005; 64(Suppl 3): 58.

20. Fleischmann R, Burgos-Vargas R, Ambs P, Alecock E, Kremer J. Inhibition of radiographic progression and improvements in physical function at 2 years, with increasing clinical efficacy over time, in rheumatoid arthritis (RA) patients treated with tocilizumab (TCZ): the LITHE study. Rheumatology 2010; 49(Suppl 1): i3.

21. Fleischmann RM, Emery P, Moreland LW, Hsia EC, Strusberg I, Durez P et al. Golimumab, a new human anti-TNF-α monoclonal antibody, administered subcutaneously everv 4 weeks in methotrexate-naive patients with active rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, GO-BEFORE study. Arthritis Rheum 2008; 58(9 Suppl S): S530.

22. Fleischmann RM, Racewicz AJ, Schechtman J, Khraishi MM, Ferraccioli GF, Hessey E et al. Rituximab efficacy in rheumatoid arthritis is independent of coadministration of glucocorticoids: results from the dose-ranging assessment international clinical evaluation of rituximab in rheumatoid arthritis (DANCER) study. Arthritis Rheum 2005; 52(9 Suppl S): S130-S131.

23. Fleischmann RM, Van der Heijde D, Klareskog L, Keystone EC, Peloso PM, Bathon J. Enbrel plus methotrexate induces a superior major clinical response in patients with rheumatoid arthritis vs. methotrexate or enbrel alone: persistence of the ACR 70 response. Ann Rheum Dis 2005; 64(Suppl 3): 465.

24. Genovese MC, Cohen SB, Moreland LW, Lium D, Liu T, Newmark R et al. A randomized double-blind controlled study evaluating the safety and efficacy of etanercept vs etanercept plus anakinra in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2003; 62(Suppl 1): 66.

25. Genovese MC, Keystone EC, Hsia EC, Buchanan J, Klareskog L, Murphy FT et al. Impact of golimumab on physical function, health-related quality of life, productivity and employment in rheumatoid arthritis patients: week 52 results from the GO-FORWARD study. Int J Rheum Dis 2010; 13(Suppl 1): 88.

26. Genovese MC, Martin RW, Fleischmann RM, Keystone EC, Bathon JM, Tsuji W. Etanercept (Enbrel) in early erosive rheumatoid arthritis (ERA trial): 4-year clinical and radiographic data. Ann Rheum Dis 2003; 62(Suppl 1): 183-184.

27. Hall S, Fleischmann R. Tocilizumab inhibits radiological progression and improves physical function in rheumatoid arthritis (RA) patients at 2 years with increasing clinical efficacy over time. Intern Med J 2010; 40(Suppl 3): 13-14.

28. Hall S, Genovese MC, Keystone E, Hsia EC, Buchanan J, Klareskog L et al. Golimumab significantly improves physical function, health-related quality of life, and fatigue in rheumatoid arthritis (GO-FORWARD study). Intern Med J 2009; 39(Suppl 2): A71.

29. Hall S, Smolen J, Kay J, Doyle MK, Landewe R, Matteson EL et al. Golimumab, a human TNF-α monoclonal antibody, in rheumatoid arthritis patients previously treated with anti-TNF-A agents (GO-AFTER study). Intern Med J 2009; 39(Suppl 2): A71.

30. Hall S, Youssef P, Kissel K, Vernon E, John A, Emery P. Tocilizumab improves health-related quality of life (QoL) in patients with rheumatoid arthritis (RA) and inadequate response to prior TNF inhibitor therapy (TNFi-IR): RADIATE. Int J Rheum Dis 2010; 13(Suppl 1): 98-99.

31. Hammond G, Yarlas A, Kosinski M, Roy S, Cifaldi M. Combining the SF-36 physical function scale and the health assessment questionnaire to improve measurement of physical function rheumatoid arthritis (RA): results from the PREMIER study. Value Health 2009; 12(3): A16.

32. Haraoui B, Bathon J, Genant H, Nayiager S, Wollenhaupt J, Durez P et al. Reduced radiographic progression in patients with early rheumatoid arthritis (RA) treated with abatacept + methotrexate compared to methotrexate alone: 24 month outcomes. J Rheumatol 2010; 37(6 Suppl 2): 1328.

33. Haraoui B, Westhovens R, Robles M, Nayiager S, Wollenhaupt J, Durez P et al. The efficacy and safety of abatacept in methotrexate-nave patients with early erosive rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. J Rheumatol 2009; 36(11): 2593.

34. Hashimoto J, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Yoshikawa H et al. Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody (Tocilizumab) in monotherapy prevents the loss of lumbar and femoral bone mineral density in patients with early rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2006; 65(Suppl 2): 320.

35. Hayes. Infliximab for rheumatoid arthritis. Lansdale: Hayes; 2004.

36. Hayes. Etanercept for rheumatoid arthritis. Landsdale: Hayes; 2006.

37. Jones G, Gomez-Reino JJ, Lowenstein MB, Tornero J, Sebba A, Alecock E et al. A comparision of tocilizumab (TCZ) and methotrexate (MTX) monotherapies in MTX- or DMARD-nave patients with rheumatoid arthritis (RA). Rheumatology 2010; 49(Suppl 1): i5.

38. Kavanaugh A, Maini R, Breedveld F, Smolen J, Kalden J, Lipsky P et al. Subgroup analyses show consistent clinical benefit in the ATTRACT trial: anti-TNFα monoclonal antibody, infliximab, in RA patients on methotrexate. Arthritis Rheum 1999; 42(9 Suppl): S78.

39. Kay J, Matteson EL, Dasgupta B, Nash P, Durez P, Hall S et al. Subcutaneous injection of CNTO 148 compared with placebo in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: a randomized, double-blind, dose-ranging trial. Arthritis Rheum 2005; 52(9 Suppl S): S711.

40. Kay J, Matteson EL, Dasgupta B, Nash P, Durez P, Hall S et al. One-year results of golimumab compared with placebo in patients with active RA despite treatment with methotrexate: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. Arthritis Rheum 2006; 54(9 Suppl S): S833.

41. Kay J, Matteson EL, Dasgupta B, Nash P, Durez P, Hall S et al. Improvement in DAS 28 response through one-year of golimumab treatment in patients with active RA despite treatment with methotrexate: a phase II, randomized, double blind, placebo controlled, dose ranging trial. Ann Rheum Dis 2007; 66(Suppl 2): 175-176.

42. Keystone E. Golimumab and radiographic progression in rheumatoid arthritis: results of GO-BEFORE and GO-FORWARD studies. J Rheumatol 2010; 37(6 Suppl 2): 1293.

43. Keystone E, Curtis J, Fleischmann R, Mease P, Khanna D, Smolen J et al. A faster clinical response to Certolizumab pegol (CZP) treatment is associated with better 52-week outcomes in patientswith rheumatoid arthritis (RA). J Rheumatol 2010; 37(6 Suppl 2): 1333-1334.

44. Keystone E, Curtis J, Fleischmann R, Mease P, Khanna D, Smolen J et al. A faster clinical response to Certolizumab pegol (CZP) treatment is associated with better 52-week outcomes in patients with rheumatoid arthritis (RA). Rheumatology 2010; 49(Suppl 1): i102.

45. Keystone E, Emery P, Peterfy CG, Tak PP, Cohen S, Genovese M et al. Prevention of joint structural damage at 1 year with rituximab in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to one or more TNF inhibitors (reflex study). Ann Rheum Dis 2006; 65(Suppl 2): 58.

46. Keystone E, Emery P, Peterfy CG, Tak PP, Cohen SB, Genovese MC et al. Inhibition of joint structural damage with rituximab is not dependant on clinical response in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to one or more TNF inhibitors (REFLEX study). Arthritis Rheum 2006; 54(9 Suppl S): S542-S543.

47. Keystone E, Emery P, Peterfy CG, Tak PP, Cohen SB, Genoveses MC et al. Inhibition of radiographic progression with rituximab is not dependent on clinical efficacy: results from a study in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to one or more TNF inhibitors (reflex). Ann Rheum Dis 2007; 66(Suppl 2): 431-432.

48. Keystone E, Fischer A, Yazici Y, Bergman M, Luijtens K. Patients in the RAPID1 (rheumatoid arthritis prevention of structural damage) clinical trial of Certolizumab pegol (CZP) have similar high/moderate vs low. moderate and poor responses. J Rheumatol 2010; 37(6 Suppl 2): 1294.

49. Keystone E, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Livingston J, Wiekowski M et al. Golimumab administered subcutaneously every 4 wks in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate: wk 24 results of the randomized, double-blind, placebo-controlled, GO-FORWARD study. Arthritis Rheum 2008; 58(9 Suppl S): S618-S619.

50. Keystone E, John A, Wong K. Benefit of continuing treatment beyond 12 weeks in patients with rheumatoid arthritis who were treated with tocilizumab or methotrexate monotherapy. J Rheumatol 2010; 37(6 Suppl 2): 1294.

51. Keystone E, Kavanaugh AF, Sharp J, Tannenbaum H, Teoh L, Fischkoff S et al. Adalimumab inhibits the progression of structural joint damage in patients with active RA. Ann Rheum Dis 2003; 62(Suppl 1): 64-65.

52. Keystone E, Roy S, Chen N, Rasty S, Guerette B, Cifaldi M et al. Patients with early rheumatoid arthritis reported better physical functioning with adalimumab plus methotrexate than with methotrexate alone. J Rheumatol 2010; 37(6 Suppl 2): 1293.

53. Keystone EC, Breedveld FC, Kavanaugh A, Van Riel P, Patra K, Pangan A et al. Sustained clinical remission and response for early RA patients with adalimumab and methotrexate initial combination therapy: 5-year results of the PREMIER trial. J Rheumatol 2009; 36(11): 2598.

54. Keystone EC, Van der Heijde D, Landewe R, Patra K, Perez JL, Pangan AL. Better long-term inhibition of radiographic progression in early RA with adalimumab and methotrexate initial combination therapy: 5-year results of the PREMIER trial. J Rheumatol 2009; 36(11): 2573-2574.

55. Khraishi M, Jones G, Genovese M. The AMBITION study: superiority of tocilizumab vs methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2009; 36(11): 2574-2575.

56. Klareskog L, Van der Heijde D, Wajdula J, Pedersen R, Fatenejad S. Sustained efficacy and safety of etanercept and methotrexate, combined and alone, in RA patients: year 3 tempo trial results. Ann Rheum Dis 2005; 64(Suppl 3): 59.

57. Kuriya B, Arkema E, Bykerk V, Keystone E. Efficacy of combination therapy with a biologic agent vs. methotrexate monotherapy in early rheumatoid arthritis: a meta-analysis of clinical and radiographic remission. J Rheumatol 2010; 37(6 Suppl 2): 1296.

58. Li ZG, Fleischmann R, Rischmueller M, Kissel K, Vernon E, Kremer J. Tocilizumab inhibits radiographic progression and reduces disease activity continuously over time in patients with rheumatoid arthritis (RA). Int J Rheum Dis 2010; 13(Suppl 1): 97-98.

59. Lipsky P, St. Clair W, Furst D, Breedveld F, Smolen J, Kalden JR et al. 54-week clinical and radiographic results from the ATTRACT trial: a phase III study of infliximab (Remicade) in patients with active RA despite methotrexate. Arthritis Rheum 1999; 42(9 Suppl): S401.

60. Lopez-Olivo M, Ortiz Z, Pak CH, Cox V, Kimmel B, Kendall-Roundtree A et al. A meta-analysis on the timing of therapeutic introduction of infliximab (IFX) and etanercept (ETN). Ann Rheum Dis 2006; 65(Suppl 2): 329.

61. Lopez-Olivo MA, Ortiz Z, Pak C, Cox VL, Kimmel B, Kendall-Roundtree A et al. A meta-analysis on the timing of therapeutic introduction of infliximab and etanercept. Arthritis Rheum 2006; 54(9 Suppl S): S243.

62. Malaiya R, Rachapalli SM. Effects of anti-TNF agents on bone density and markers of bone metabolism in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology 2010; 49(Suppl 1): i91.

63. Mariette X, Kivitz A, Isaacs JD, Stohl W, Tak PP, Jones R et al. Rituximab plus methotrexate (MTX) is effective in a subset of patients with early rheumatoid arthritis (RA) and characteristics associated with poor outcomes: an analysis from the IMAGE study. Rheumatology 2010; 49(Suppl 1): i97.

64. McCarthy T, Garnero P, Mareau E. Tocilizumab combined with methotrexate induces a rapid and sustained decrease of bone and cartilage degradation in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2009; 36(11): 2610.

65. Mease PJ, Cohen S, Gaylis NB, Chubick A, Kaell AT, Greenwald M et al. Efficacy, safety, and dose frequency of retreatment with rituximab in RA: results from a randomized controlled trial (SUNRISE). Arthritis Rheum 2008; 58(9 Suppl S): S619.

66. Montecucco C. In early rheumatoid arthritis the combination of methotrexate and infliximab over 2 years reduces the progression of radiological lesions more than methotrexate alone. Clin Exp Rheumatol 2005; 23(3): 289-291.

67. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T et al. Blocking interleukin-6 (IL-6) by tocilizumab (a humanized anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody) monotherapy reduces joint damage in active rheumatoid arthritis (RA): evidence from a X-ray reader-blinded randomised controlled trial. Arthritis Rheum 2005; 52(12): 4109.

68. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J et al. Efficacy and safety of tocilizumab in monotherapy, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, in patients with active rheumatoid arthritis: results from a 24 week double-blind phase III study. Ann Rheum Dis 2006; 65(Suppl 2): 59.

69. Pedersen SJ, Hetland ML, Ostergaard M, Navarro-Sarabia F, Ariza-Ariza R, Hernandez-Cruz B et al. Adalimumab for treating rheumatoid arthritis [Dänisch]. Ugeskr Laeger 2006; 168(35): 2899-2902.

70. Pope J, Emery P, Keystone EC. Tocilizumab (TCZ) rapidly and significantly improves outcomes in patients with rheumatoid arthritis (RA) who have inadequate response (IR) to TNF antagonists. J Rheumatol 2009; 36(11): 2579.

71. Reynolds AV, Bacon PA. A comparison of the efficacy of etanercept and adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: results of a meta-analysis. Ann Rheum Dis 2003; 62(Suppl 1): 410.

72. Salliot C, Gossec L, Dougados M. Rituximab, abatacept and anakinra do not increase the risk of serious infections: a metaanalysis of published randomised controlled trials. Ann Rheum Dis 2007; 66(Suppl 2): 436-437.

73. Schiff M, Keiserman M, Codding C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S et al. The efficacy and safety of abatacept or infliximab in RA patients with an inadequate response to MTX: results from a 1-year double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2006; 54(12): 4117-4118.

74. Schiff M, Keystone E, Kvien T, Curtis J, Emery P, Luijtens K et al. DAS 28 (ESR) response at week 12 is predictive of long-term disease activity in rheumatoid arthritis patients treated with Certolizumab pegol. J Rheumatol 2010; 37(6 Suppl 2): 1332.

75. Sheeran T, Emery P, Day R, Nash P. Duration of response to a single treatment course of Rituximab (RTX) in active rheumatoid arthritis (RA): a randomised controlled trial. Intern Med J 2005; 35(11): A113.

76. Shergy WJ, Kaine JL, Hurd ER, Cohen SB, Roth S, Brodsky A et al. Disease activity score in a large placebo-controlled randomized study of rheumatoid arthritis patients treated with anakinra (Kineret). Ann Rheum Dis 2003; 62(Suppl 1): 186.

77. Shim SC, Park SH, Bae SC, Song YW, MacAraeg GM, Delvaux A et al. Efficacy and safety of abatacept in Korean patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled bridging study. Int J Rheum Dis 2010; 13(Suppl 1): 101.

78. Singh A, Appel AM, Kvien TK. Results of patient-reported outcomes from a double-blind study of etanercept and sulphasalazine, alone and combined, in patients with active rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2003; 62(Suppl 1): 355-356.

79. Singh A, Kjareskog L, Pedersen R, Fatenejad S. Results of patient-reported outcomes in a 3-year double-blind study of etanercept (Enbrel) and methotrexate, alone and combined, in patients with active rheumatoid arthritis: TEMPO trial. Arthritis Rheum 2005; 52(9 Suppl S): S233.

80. Singh G, Singh A, Wanke L, Sato R. Rapid improvement of fatigue in patients on etanercept compared to those on methotrexate: a double-blind randomized trial in 632 MTX-naive patients with early, active rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2003; 62(Suppl 1): 157.

81. Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA et al. A network meta-analysis of randomized controlled trials of biologics for rheumatoid arthritis: a Cochrane overview. Intern Med J 2010; 40(Suppl 3): 7.

82. Smolen J, Kay J, Doyle MK, Landewe R, Matteson EL, Willenhaupt J et al. Golimumab, a human anti-TNF α monoclonal antibody, injected every 4 weeks: efficacy & safety in RA patients previously treated with anti-TNFa agents (GO-A-FTER study). Arthritis Rheum 2008; 58(9 Suppl S): S523-S524.

83. Smolen JS, Emery P, Bathon J, Keystone E, Maini RN, Kalden J et al. Treatment of early rheumatoid arthritis with infliximab plus methotrexate or methotrexate alone: preliminary results of the ASPIRE trial. Ann Rheum Dis 2003; 62(Suppl 1): 64.

84. Stahl HD, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Edwards JCW, Close DR et al. Rituximab in RA: efficacy and safety from a randomised, controlled trial. Ann Rheum Dis 2003; 62(Suppl 1): 65.

85. Strand V, Brown M, Purcaru O, Richard L. Certolizumab pegol monotherapy improves productivity in patients with active rheumatoid arthritis: results from a phase III randomized controlled trial. Ann Rheum Dis 2007; 66(Suppl 2): 274.

86. Tak PP, Jones G, Rigby W, Rubbert-Roth A, Peterfy C, Van Vollenhoven RF et al. Rituximab (RTX) in combination with methotrexate (MTX) significantly inhibits joint damage and improves clinical outcomes in patients with early active rheumatoid arthritis (ra) who are nave to mtx: a randomised active comparator placebo-controlled trial (image). Intern Med J 2010; 40(Suppl 3): 16.

87. Tak PP, Rigby W, Rubbert A, Peterfy C, Van Vollenhoven RF, Stohl W et al. Rituximab plus methotrexate (MTX) inhibits joint damage and improves clinical outcomes in patients with early, active rheumatoid arthritis (RA) who are nave to MTX. Rheumatology 2010; 49(Suppl 1): i4.

88. Tohma S, Abe T, Takeuchi T, Yamamoto A, Miyasaka N. Abatacept provides clinical efficacy in Japanese patients with active RA: a multi-center, randomized, double-blinded, controlled bridging trial in Japan. Int J Rheum Dis 2010; 13(Suppl 1): 100.

89. Van der Heijde D, Fatenejad S, Freundlich B, Sato R, Singh A. Limiting radiographic damage is associated with restoration of normal functioning in patients with rheumatoid arthritis: results from a double-blind trial of etanercept and methotrexate, alone and combined (TEMPO). Ann Rheum Dis 2006; 65(Suppl 2): 604.

90. Van der Heijde D, Klareskog L, Baker P, Wajdula J, Fatenejad S. Etanercept is well tolerated, alone or combined with methotrexate, in patients with rheumatoid arthritis: 3-year safety results from the tempo trial. Arthritis Rheum 2006; 54(9 Suppl S): S249-S250.

91. Van der Heijde D, Klareskog L, Pedersen R, Fatenejad S, Singh A. Assessment of functional status among patients with active rheumatoid arthritis in a double-blind trial of etanercept and methotrexate, alone and combined (year 3 tempo trial results). Ann Rheum Dis 2005; 64(Suppl 3): 408.

92. Van der Heijde D, Klareskog L, Wajdula J, Pedersen R, Fatenejad S. Sustained halting of joint damage with combination etanercept and methotrexate: 3-year results from the TEMPO trial. Ann Rheum Dis 2006; 65(Suppl 2): 509.

93. Van Vollenhoven R, Cifaldi M, Roy S, Chen N, Gotlieb L, Malaise M. Impact of radiographic damage on employment status for patients with early rheumatoid arthritis: results from the premier health-economic companion study DE032. Rheumatology 2010; 49(Suppl 1): i69-i70.

94. Van Vollenhoven R, Emery R, Fleischmann RM, Filipowicz-Sosnowska A, Szczepanski L, Racewicz A et al. Safety and tolerability of rituximab in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (RA): results from the dose-ranging assessment international clinical evaluation of rituximab in RA (DANCER) study. Ann Rheum Dis 2005; 64(Suppl 3): 432.

95. Van Vollenhoven RF, Schechtman J, Szczepanski LJ, Fleischmann R, Hazleman BL, Nash PT et al. Safety and tolerability of rituximab in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: results from the dose-ranging assessment international clinical evaluation of rituximab in rheumatoid arthritis (DANCER) study. Arthritis Rheum 2005; 52(9 Suppl S): S711.

96. Wagner CL, Schantz AR, LaSorda JA, DiNoto DR, Wang H, Marsters PR et al. Human anti-chimeric antibody (HACA) responses to Infliximab (Remicade) in the attract clinical study of patients with active rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1999; 42(9 Suppl): S83.

97. Weinblatt M, Combe B, White A, Aranda R, Becker J, Keystone E. Safety of abatacept in patients with active rheumatoid arthritis receiving background non-biologic and biologic DMARDS: 1-year results of the ASSURE trial. Ann Rheum Dis 2005; 64(Suppl 3): 60.

98. Weinblatt ME, Combe B, Birbara C, Covucci A, Li T, Becker JC et al. Safety and patient-reported outcomes through 2 years of treatment with abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs): the ASSURE trial. Arthritis Rheum 2006; 54(9 Suppl S): S248-S249.

99. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, Fox RI et al. Phase II/III trial of TNF receptor P75 Fc fusion protein (TNFR:Fc, ENBRELTM) in combination with methotrexate (MTX) in RA patients. Arthritis Rheum 1998; 41(9 Suppl): S189.

100. Wells G, Dougados M, Schmidely N, Lafosse C, Le Bars M, Van Riel P. Achievement of sustained low disease activity state predicts the absence of structural damage progression in patients with rheumatoid arthritis: insights from the abatacept database. J Rheumatol 2009; 36(11): 2593-2594.

101. Wells G, Li T, Maxwell L, Maclean R, Tugwell P. Sensitivity of measures of function and patient reported outcomes following treatment with abatacept in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2005; 52(9 Suppl S): S467-S468.

102. Westhovens R, Robles M, Nayiager S, Wollenhaupt J, Durez P, Gomez-Reino J et al. Disease remission is achieved within two years in over half of methotrexate naive patients with early erosive rheumatoid arthritis (RA) treated with abatacept plus MTX: results from the AGREE trial. Int J Rheum Dis 2010; 13(Suppl 1): 102.

103. Wong M, Oakley SP, Chowienczyk P, Kirkham BW. Effects of infliximab treatment on vascular function and structure in rheumatoid arthritis. Intern Med J 2006; 36(Suppl 2): A81.

104. Yocum D, Rahman M, Han C, Bala M, Han J, Westhovens R. Infliximab induces disease remission in patients with rheumatoid arthritis: results from the start clinical trial. Ann Rheum Dis 2005; 64(Suppl 3): 422.

105. Yocum D, Rahman MU, Han C, Bala M, Han J, Westhovens R. Infliximab induces disease remission in patients with rheumatoid arthritis: results from START clinical trial. Arthritis Rheum 2005; 52(9 Suppl S): S140.

106. Zhou H, Xu Z, Rahman MU, Wagner C, Pendley C, Han J et al. Exposure-efficacy assessment of golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: application of population pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling. Ann Rheum Dis 2006; 65(Suppl 2): 514.

Nicht E7 (Studiendauer)

1. Abe T, Takeuchi T, Miyasaka N, Hashimoto H, Kondo H, Ichikawa Y et al. A multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled trial of infliximab combined with low dose methotrexate in Japanese patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2006; 33(1): 37-44.

2. Bae SC, Chyn Gun S, Chiumok C, Khandker R, Nab H, Koenig A et al. Health outcomes comparison of etanercept with usual DMARD therapy in an Asia-Pacific population with rheumatoid arthritis. Int J Rheum Dis 2010; 13(Suppl 1): 88-89.

3. Barrera P, Joosten LAB, Den Broeder AA, Van de Putte LBA, Van Riel PLCM, Van den Berg WB. Effects of treatment with a fully human anti-tumour necrosis factor α monoclonal antibody on the local and systemic homeostasis of interleukin 1 and TNFα in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2001; 60(7): 660-669.

4. Bliddal H, Terslev L, Qvistgaard E, Konig M, Holm CC, Rogind H et al. A randomized, controlled study of a single intra-articular injection of etanercept or glucocorticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 2006; 35(5): 341-345.

5. Bombardieri S, Tzioufas AG, McKenna F, Beat MA, Spencer-Green GT, Kupper H. Efficacy evaluation of adalimumab (HUMIRA) by dose and administration route of concomitant methotrexate in widespread clinical practice (react trial). Ann Rheum Dis 2005; 64(Suppl 3): 428.

6. Burmester GR, Ferraccioli G, Flipo RM, Monteagudo-Saez I, Unnebrink K, Kary S et al. Clinical remission and/or minimal disease activity in patients receiving adalimumab treatment in a multinational, open-label, twelve-week study. Arthritis Rheum 2008; 59(1): 32-41.

7. Burmester GR, Monteagudo Saez I, Malaise MG, Canas da Silva J, Webber DG, Kupper H. Adalimumab (HUMIRA) is effective in patients who have previously been treated with TNF-antagonists (etanercept and/or infliximab) in widespread clinical practice: 12-week outcomes in the react trial. Ann Rheum Dis 2005; 64(Suppl 3): 423-424.

8. Burmester GR, Saez IM, Malaise MG, Kary S, Kupper H. Adalimumab (HUMIRA) is effective and safe in treating rheumatoid arthritis (RA) in real-life clinical practice: 1-year-results of the ReAct study. Arthritis Rheum 2005; 52(9 Suppl S): S541-S542.

9. Campion GV, Lebsack ME, Lookabaugh J, Gordon G, Catalano M. Dose-range and dose-frequency study of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1996; 39(7): 1092-1101.

10. Chen DY, Chou SJ, Hsieh TY, Chen YH, Chen HH, Hsieh CW et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, comparative study of human anti-TNF antibody adalimumab in combination with methotrexate and methotrexate alone in Taiwanese patients with active rheumatoid arthritis. J Formos Med Assoc 2009; 108(4): 310-319.

11. Chen HA, Lin KC, Chen CH, Liao HT, Wang HP, Chang HN et al. The effect of etanercept on anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and rheumatoid factor in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2006; 65(1): 35-39.

12. Choy EHS, Hazleman B, Smith M, Moss K, Lisi L, Scott DGI et al. Efficacy of a novel PEGylated humanized anti-TNF fragment (CDP870) in patients with rheumatoid arthritis: a phase II double-blinded, randomized, dose-escalating trial. Rheumatology 2002; 41(10): 1133-1137.

13. Choy EHS, Isenberg DA, Garrood T, Farrow S, Ioannou Y, Bird H et al. Therapeutic benefit of blocking interleukin-6 activity with an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. Arthritis Rheum 2002; 46(12): 3143-3150.

14. Cooper DL, Mackie SL, Martin SG, Nam J, Buch M, Issacs JD et al. Modulation of monocyte Fcγ RIIIa expression in rheumatoid arthritis: evidence for a change in phenotype with disease progression. Ann Rheum Dis 2009; 68(Suppl 1): A39.

15. Davis D, Charles PJ, Potter A, Feldmann M, Maini RN, Elliott MJ. Anaemia of chronic disease in rheumatoid arthritis: in vivo effects of tumour necrosis factor α blockade. Br J Rheumatol 1997; 36(9): 950-956.

16. Den Broeder A, Van de Putte L, Rau R, Schattenkirchner M, Van Riel P, Sander O et al. A single dose, placebo controlled study of the fully human anti-tumor necrosis factor-α antibody adalimumab (D2E7) in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2002; 29(11): 2288-2298.

17. Dougados M, Combe B, Beveridge T, Bourdeix I, Lallemand A, Amor B et al. IX 207-887 in rheumatoid arthritis: a double-blind placebo-controlled study. Arthritis Rheum 1992; 35(9): 999-1006.

18. Durez P, Nzeusseu Toukap A, Lauwerys BR, Manicourt DH, Verschueren P, Westhovens R et al. A randomised comparative study of the short term clinical and biological effects of intravenous pulse methylprednisolone and infliximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment. Ann Rheum Dis 2004; 63(9): 1069-1074.

19. Durez P, Nzeusseu Toukap A, Lauwerys BR, Westhovens R, Houssiau FA. A prospective randomised comparative study of the short-term effects of infliximab (remicade) and intravenous pulse methylprednisolone in rheumatoid arthritis patients with active disease despite methotrexate. Ann Rheum Dis 2003; 62(Suppl 1): 173-174.

20. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, Kalden JR, Antoni C, Smolen J et al. TNF-α blockade in rheumatoid arthritis: results of a multicenter placebo-controlled, double-blind trial of chimeric anti-TNF-α monoclonal antibody (cA2) in refractory disease. Arthritis Rheum 1994; 37(9 Suppl): S283.

21. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, Kalden JR, Antoni C, Smolen JS et al. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor α (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. Lancet 1994; 344(8930): 1105-1110.

22. Ericson ML, Wajdula J. A double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of four different doses of etanercept in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1999; 42(9 Suppl): S82.

23. Flint-Wagner HG, Lisse J, Lohman TG, Going SB, Guido T, Cussler E et al. Assessment of a sixteen-week training program on strength, pain, and function in rheumatoid arthritis patients. J Clin Rheumatol 2009; 15(4): 165-171.

24. Furst DE, Gaylis N, Bray V, Olech E, Yocum D, Ritter J et al. Open-label, pilot protocol of patients with rheumatoid arthritis who switch to infliximab after an incomplete response to etanercept: the OPPOSITE study. Ann Rheum Dis 2007; 66(7): 893-899.

25. Furst DE, Weisman M, Paulus HE, Bulpitt K, Weinblatt M, Polisson R et al. Intravenous human recombinant tumor necrosis factor receptor p55-Fc IgG1 fusion protein, Ro 45-2081 (lenercept): results of a dose-finding study in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2003; 30(10): 2123-2126.

26. Gao GH, Li J, Xie HW, Lu Z. Therapeutic effect of infliximab on moderate and severe active rheumatoid arthritis [Chinesisch]. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao 2010; 30(4): 724-726.

27. Gerlag DM, Hollis S, Layton M, Vencovsky J, Szekanecz Z, Braddock M et al. Preclinical and clinical investigation of a CCR5 antagonist, AZD5672, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. Arthritis Rheum 2010; 62(11): 3154-3160.

28. Huang F, Zhang FC, Bao CD, Tao Y, Gu JR, Xu JH et al. Adalimumab plus methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis: a multi-center randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study [Chinesisch]. Zhonghua Nei Ke Za Zhi 2009; 48(11): 916-921.

29. Huang JL, Xie BZ, Luo MQ, Wu SY, Gu JR. Infliximab reduces the expression of CD147 and MMPs of peripheral blood from active RA patients. Int J Rheum Dis 2010; 13(Suppl 1): 83.

30. Ikonomidis I, Lekakis J, Nikolaou M, Kaplanoglou T, Katsimbri P, Skarantavos G et al. Inhibition of interleukin-1 activity improves coronary flow, endothelial function and arterial wall properties: a randomized cross-over, placebo-controlled, trial. Circulation 2006; 114(18 Suppl S): 67.

31. Ikonomidis I, Lekakis JP, Nikolaou M, Paraskevaidis I, Andreadou I, Kaplanoglou T et al. Inhibition of interleukin-1 by anakinra improves vascular and left ventricular function in patients with rheumatoid arthritis. Circulation 2008; 117(20): 2662-2669.

32. Ikonomidis I, Nikolaou M, Lekakis J, Andreadou I, Paraskevaidis I, Skarantavos G et al. Chronic inhibition of Interleukin-1 activity by anakinra is more effective than corticosteroids in improving endothelial function and coronary flow reserve. Circulation 2008; 118(18 Suppl 2): S367.

33. Ikonomidis I, Tzortzis S, Paraskevaidis I, Lekakis J, Andreadou L, Nikolaou M et al. Inhibition of interleukin-1 activity is related with reduced apoptosis and improved speckle tracking myocardial deformation in patients with rheumatoid arthritis. J Am Coll Cardiol 2010; 55(10 Suppl 1): A94.E891.

34. Kaine JL, Kivitz AJ, Birbara C, Luo AY. Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab. J Rheumatol 2007; 34(2): 272-279.

35. Kavanaugh A, Keystone E, Feng JY, Hooper M. Is a 12-week trial sufficient to evaluate clinical responses to etanercept or MTX treatment in early RA? Rheumatology 2010; 49(6): 1201-1203.

36. Kay J, Matteson EL, Dasgupta B, Nash P, Durez P, Hall S et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. Arthritis Rheum 2008; 58(4): 964-975.

37. Kay J, Matteson EL, Dasgupta B, Nash P, Durezs P, Hall S et al. DAS 28 responses in patients with active rheumatoid arthritis who received golimumab and methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. Ann Rheum Dis 2006; 65(Suppl 2): 323.

38. Keystone EC, Schiff M, Kremer J, Fleischmann RM, Burge DJ. Once weekly administration of 50 mg Etanercept (Enbrel): results of a phase 3 multicenter clinical trial. Ann Rheum Dis 2003; 62(Suppl 1): 184.

39. Keystone EC, Schiff MH, Kremer JM, Kafka S, Lovy M, DeVries T et al. Once-weekly administration of 50 mg etanercept in patients with active rheumatoid arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2004; 50(2): 353-363.

40. Kim HY, Hsu PN, Barba M, Sulaiman W, Robertson D, Vlahos B et al. Efficacy comparison of etanercept with usual DMARD therapy in an Asia-Pacific population. Int J Rheum Dis 2010; 13(Suppl 1): 88.

41. Kim HY, Mok CC, Hsu PN, Barba M, Sulaiman W, Robertson D et al. Clinical and health outcomes with etanercept vs. usual DMARD therapy in an Asia-Pacific population. Intern Med J 2010; 40(Suppl 3): 17.

42. Knudsen LS, Hetland ML, Johansen JS, Skjodt H, Peters ND, Colic A et al. Changes in plasma IL-6, plasma VEGF and serum YKL-40 during treatment with etanercept and methotrexate or etanercept alone in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. Biomark Insights 2009; 4: 91-95.

43. Kraan MC, Reece RJ, Barg EC, Smeets TJ, Farnell J, Rosenburg R et al. Modulation of inflammation and metalloproteinase expression in synovial tissue by leflunomide and methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: findings in a prospective, randomized, double-blind, parallel-design clinical trial in thirty-nine patients at two centers. Arthritis Rheum 2000; 43(8): 1820-1830.

44. Kremer JM, Bloom BJ, Breedveld FC, Coombs JH, Fletcher MP, Gruben D et al. The safety and efficacy of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis: results of a double-blind, placebo-controlled phase IIa trial of three dosage levels of CP-690,550 versus placebo. Arthritis Rheum 2009; 60(7): 1895-1905.

45. Lan JL, Chou SJ, Chen DY, Chen YH, Hsieh TY, Young M Jr. A comparative study of etanercept plus methotrexate and methotrexate alone in Taiwanese patients with active rheumatoid arthritis: a 12-week, double-blind, randomized, placebo-controlled study. J Formos Med Assoc 2004; 103(8): 618-623.

46. Liang DF, Zhang JL, Yang CH, Zhang H, Guo JH, Zhao Z. A randomized, single-blinded, controlled study of a single intra-articular injection of etanercept for the knee monoarthritis in patients with spondyloarthropathy or rheumatoid arthritis. Int J Rheum Dis 2010; 13(Suppl 1): 154.

47. Lisbona MP, Maymo J, Perich J, Almirall M, Carbonell J. Rapid reduction in tenosynovitis of the wrist and fingers evaluated by MRI in patients with rheumatoid arthritis after treatment with etanercept. Ann Rheum Dis 2010; 69(6): 1117-1122.

48. Lisbona MP, Maymo J, Perich J, Almirall M, Perez-Garcia C, Carbonell J. Etanercept reduces synovitis as measured by magnetic resonance imaging in patients with active rheumatoid arthritis after only 6 weeks. J Rheumatol 2008; 35(3): 394-397.

49. Lorenz HM, Antoni C, Valerius T, Repp R, Grunke M, Schwerdtner N et al. In vivo blockade of TNF-α by intravenous infusion of a chimeric monoclonal TNF-α antibody in patients with rheumatoid arthritis: short term cellular and molecular effects. J Immunol 1996; 156(4): 1646-1653.

50. Lorenz HM, Grunke M, Hieronymus T, Antoni C, Nusslein H, Schaible TF et al. In vivo blockade of tumor necrosis factor-α in patients with rheumatoid arthritis: longterm effects after repeated infusion of chimeric monoclonal antibody cA2. J Rheumatol 2000; 27(2): 304-310.

51. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, Pavelka K, Broll J, Balint G et al. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. Arthritis Rheum 2006; 54(9): 2817-2829.

52. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, Pavelka K, Broll J, Balint G et al. Erratum: "Double-blind randomized controlled clinical-trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate" (Arthritis Rheum 2006; 54(9) :2817-2829). Arthritis Rheum 2008; 58(3): 887.

53. Mariette X, Tony HP, Ballina-Garcia FJ, Hartz D, Kary S, Kupper H. Treatment with adalimumab (HUMIRA) is well-tolerated and efficacious in patients with active RA in various age groups including patients with late-onset RA: subanalysis of 6610 patients in the ReAct trial. Arthritis Rheum 2006; 54(9 Suppl S): S242.

54. Mease PJ, Hobbs K, Chalmers A, El-Gabalawy H, Bookman A, Keystone E et al. Local delivery of a recombinant adenoassociated vector containing a tumour necrosis factor α antagonist gene in inflammatory arthritis: a phase 1 dose-escalation safety and tolerability study. Ann Rheum Dis 2009; 68(8): 1247-1254.

55. Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH, Tindall EA, Fleischmann RM, Weaver AL et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. N Engl J Med 1997; 337(3): 141-147.

56. Moreland LW, Margolies G, Heck LW, Saway A, Blosch C, Hanna R et al. Recombinant soluble tumor necrosis factor receptor (p80) fusion protein: toxicity and dose finding trial in refractory rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1996; 23(11): 1849-1855.

57. Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T et al. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2004; 50(6): 1761-1769.

58. Owczarczyk K, Hellmann M, Fliedner G, Rohrs T, Maizus K, Passon D et al. Clinical outcome and B cell depletion in patients with rheumatoid arthritis receiving rituximab monotherapy in comparison with patients receiving concomitant methotrexate. Ann Rheum Dis 2008; 67(11): 1648-1649.

59. Paleolog EM, Hunt M, Elliott MJ, Feldmann M, Maini RN, Woody JN. Deactivation of vascular endothelium by monoclonal anti-tumor necrosis factor α antibody in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1996; 39(7): 1082-1091.

60. Perkins DJ, St Clair EW, Misukonis MA, Weinberg JB. Reduction of NOS2 overexpression in rheumatoid arthritis patients treated with anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody (cA2). Arthritis Rheum 1998; 41(12): 2205-2210.

61. Rahman MU, Strusberg I, Geusens P, Berman A, Yocum D, Baker D et al. Double-blinded infliximab dose escalation in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2007; 66(9): 1233-1238.

62. Rau R, Sander O, Van Riel P, Van de Putte L, Hasler F, Zaug M et al. Intravenous human recombinant tumor necrosis factor receptor p55-Fc IgG1 fusion protein Ro 45-2081 (lenercept): a double blind, placebo controlled dose-finding study in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2003; 30(4): 680-690.

63. Rau R, Schattenkirchner M, Van der Putte L. Erfahrungen mit D2E7. Aktuelle Rheumatologie 2000; 25(3): 83-88.

64. Rau R, Simianer S, Van Riel PLCM, Van de Putte LBA, Kruger K, Schattenkirchner M et al. Rapid alleviation of signs and symptoms of rheumatoid arthritis with intravenous or subcutaneous administration of adalimumab in combination with methotrexate. Scand J Rheumatol 2004; 33(3): 145-153.

65. Rojas J, Visvanathan S, Weisman M, Troum O, Bray V, Wallace D et al. Open, randomized study of rheumatoid arthritis patients who switched from etanercept to infliximab compared with those who remained on etanercept: changes in serum inflammatory, bone, and cartilage markers correlated with efficacy. Ann Rheum Dis 2006; 65(Suppl 2): 464.

66. Sany J, Van Riel PL, Garcia Lopez A, Korpela MM, Chang D, MacPeek D et al. Efficacy of etanercept (ENBREL) treatment regimens based on patient-reported outcomes from a randomized clinical trial: the ADORE study. Arthritis Rheum 2005; 52(9 Suppl S): S258.

67. Sennels H, Sorensen S, Ostergaard M, Knudsen L, Hansen M, Skjodt H et al. Circulating levels of osteopontin, osteoprotegerin, total soluble receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand, and high-sensitivity C-reactive protein in patients with active rheumatoid arthritis randomized to etanercept alone or in combination with methotrexate. Scand J Rheumatol 2008; 37(4): 241-247.

68. Smeets TJM, Kraan MC, Van Loon ME, Tak PP. Tumor necrosis factor α blockade reduces the synovial cell infiltrate early after initiation of treatment, but apparently not by induction of apoptosis in synovial tissue. Arthritis Rheum 2003; 48(8): 2155-2162.

69. Sokolovic S, Kasumagic S, Mackic-Durovic M, Aganovic-Musinovic I. The impact of rituximab therapy on the chromosomes of patients with rheumatoid arthritis. Bosn J Basic Med Sci 2010; 10(2): 121-124.

70. Soubrier M, Puechal X, Sibilia J, Mariette X, Meyer O, Combe B et al. Evaluation of two strategies (initial methotrexate monotherapy vs its combination with adalimumab) in management of early active rheumatoid arthritis: data from the GUEPARD trial. Rheumatology 2009; 48(11): 1429-1434.

71. Straub RH, Harle P, Yamana S, Matsuda T, Takasugi K, Kishimoto T et al. Anti-interleukin-6 receptor antibody therapy favors adrenal androgen secretion in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Arthritis Rheum 2006; 54(6): 1778-1785.

72. Taggart AJ, Van Riel PL, Kekow J, Skjodt H, Nab H, Freundlich B et al. Assessment of functional status and quality of life in a randomized study comparing etanercept (ENBREL) and methotrexate with etanercept alone in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the ADORE study. Arthritis Rheum 2005; 52(9 Suppl S): S232-S233.

73. Tikiz H, Arslan O, Pirildar T, Tikiz C, Bayindir P. The effect of anti-tumor necrosis factor (TNF)-α therapy with etanercept on endothelial functions in patients with rheumatoid arthritis. Anadolu Kardiyol Derg 2010; 10(2): 98-103.

74. Van de Putte LBA, Rau R, Breedveld FC, Kalden JR, Malaise MG, Van Riel PLCM et al. Efficacy and safety of the fully human anti-tumour necrosis factor α monoclonal antibody adalimumab (D2E7) in DMARD refractory patients with rheumatoid arthritis: a 12 week, phase II study. Ann Rheum Dis 2003; 62(12): 1168-1177.

75. Van de Putte LBA, Van Riel PLCM, Den Broeder A, Sander O, Rau R, Binder C et al. A single dose placebo controlled phase I study of the fully human anti-TNF antibody D2E7 in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1998; 41(9 Suppl): S57.

76. Van Riel PLCM, Freundlich B, MacPeek D, Pedersen R, Foehl JR, Singh A. Patient-reported health outcomes in a trial of etanercept monotherapy versus combination therapy with etanercept and methotrexate for rheumatoid arthritis: the ADORE trial. Ann Rheum Dis 2008; 67(8): 1104-1110.

77. Van Riel PLCM, Taggart AJ, Sany J, Gaubitz M, Nab HW, Pedersen R et al. Efficacy and safety of combination etanercept and methotrexate versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate: the ADORE study. Ann Rheum Dis 2006; 65(11): 1478-1483.

78. Van Tuyl LHD, Lems WF, Voskuyl AE, Kerstens PJSM, Garnero P, Dijkmans BAC et al. Tight control and intensified COBRA combination treatment in early rheumatoid arthritis: 90% remission in a pilot trial. Ann Rheum Dis 2008; 67(11): 1574-1577.

79. Visvanathan S, Wagner C, Rojas J, Kay J, Dasgupta B, Matteson EL et al. E-selectin, interleukin 18, serum amyloid a, and matrix metalloproteinase 9 are associated with clinical response to golimumab plus methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. J Rheumatol 2009; 36(7): 1371-1379.

80. Weisman MH, Moreland LW, Furst DE, Weinblatt ME, Keystone EC, Paulus HE et al. Efficacy, pharmacokinetic, and safety assessment of adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor-α monoclonal antibody, in adults with rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate: a pilot study. Clin Ther 2003; 25(6): 1700-1721.

81. Weisman MH, Paulus HE, Burch FX, Kivitz AJ, Fierer J, Dunn M et al. A placebo-controlled, randomized, double-blinded study evaluating the safety of etanercept in patients with rheumatoid arthritis and concomitant comorbid diseases. Rheumatology 2007; 46(7): 1122-1125.

82. Westhovens R. Erratum: "The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial" (54(4): 1075-86). Arthritis Rheum 2007; 56(5): 1675.

83. Westhovens R, Yocum D, Han J, Berman A, Strusberg I, Geusens P et al. The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2006; 54(4): 1075-1086.

84. Wolfe F, Michaud K, Pincus T, Kent JD, Pangan AL. Utility of patient-reported outcomes in assessing treatment response in rheumatoid arthritis: Humira Efficacy Response Optimization (HERO) trial. Arthritis Rheum 2006; 54(9 Suppl S): S424-S425.

85. Wong M, Oakley SP, Young L, Jiang BY, Wierzbicki A, Panayi G et al. Infliximab improves vascular stiffness in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2009; 68(8): 1277-1284.

86. Zhang FC, Hou Y, Huang F, Wu DH, Bao CD, Ni LQ et al. Infliximab versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a preliminary study from China. APLAR Journal of Rheumatology 2006; 9(2): 127-130.

87. Zhang W, Bansback N, Guh D, Li X, Nosyk B, Marra CA et al. Short-term influence of adalimumab on work productivity outcomes in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2008; 35(9): 1729-1736.

88. Zhou H, Jang H, Fleischmann RM, Bouman-Thio E, Xu Z, Marini JC et al. Pharmacokinetics and safety of golimumab, a fully human anti-TNF-α monoclonal antibody, in subjects with rheumatoid arthritis. J Clin Pharmacol 2007; 47(3): 383-396.

Anhang C – Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Alivernini S, Laria A, Gremese E, Zoli A, Ferraccioli G. ACR70-disease activity score remission achievement from switches between all the available biological agents in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. Arthritis Res Ther 2009; 11(6): R163.

2. Alonso-Ruiz A, Pijoan JI, Ansuategui E, Urkaregi A, Calabozo M, Quintana A. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systematic review and metaanalysis of efficacy and safety. BMC Musculoskelet Disord 2008; 9: 52.

3. An MM, Zou Z, Shen H, Zhang JD, Cao YB, Jiang YY. The addition of tocilizumab to DMARD therapy for rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Clin Pharmacol 2010; 66(1): 49-59.

4. Ariza-Ariza R, Navarro-Sarabia F, Hernandez-Cruz B, Rodriguez-Arboleya L, Navarro-Compan V, Toyos J. Dose escalation of the anti-TNF-α agents in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review. Rheumatology 2007; 46(3): 529-532.

5. Arnhofer A, Pforte A. Pulmonale Nebenwirkungen von Basistherapeutika und TNFα-Blockern in der Therapie von chronisch-entzündlichen Rheumaerkrankungen. Atemwegs- und Lungenkrankheiten 2007; 33(1): 28-38.

6. Avouac J, Allanoret Y. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: effects of anti-TNF drugs. Expert Opin Pharmacother 2008; 9(7): 1121-1128.

7. Bagust A, Boland A, Hockenhull J, Fleeman N, Greenhalgh J, Dundar Y et al. Rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis. Health Technol Assess 2009; 13(Suppl 2): 23-29.

8. Barnabe C, Hanley DA. Effect of tumor necrosis factor alpha inhibition on bone density and turnover markers in patients with rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy. Semin Arthritis Rheum 2009; 39(2): 116-122.

9. Bergman GJD, Hochberg MC, Boers M, Wintfeld N, Kielhorn A, Jansen JP. Indirect comparison of tocilizumab and other biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. Semin Arthritis Rheum 2010; 39(6): 425-441.

10. Blumenauer B, Cranney A, Clinch J, Tugwell P. Quality of life in patients with rheumatoid arthritis: which drugs might make a difference? Pharmacoeconomics 2003; 21(13): 927-940.

11. Blumenauer BBTB, Cranney A, Burls A, Coyle D, Hochberg MC, Tugwell P et al. Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2003; (3): CD004525.

12. Blumenauer BBTB, Judd M, Wells GA, Burls A, Cranney A, Hochberg MC et al. Infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2002; (3): CD003785.

13. Boers M. The time has come to limit the placebo period in rheumatoid arthritis trials to 3 months: a systematic comparison of 3- and 6-month response rates in trials of biological agents. Ann Rheum Dis 2010; 69(1): 186-192.

14. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. JAMA 2006; 295(19): 2275-2285.

15. Bongartz T, Warren FC, Mines D, Matteson EL, Abrams KR, Sutton AJ. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis and the risk of malignancies: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. Ann Rheum Dis 2009; 68(7): 1177-1183.

16. Borras-Blasco J, Navarro-Ruiz A, Borras C, Castera E. Adverse cutaneous reactions induced by TNF-α antagonist therapy. South Med J 2009; 102(11): 1133-1140.

17. Brodszky V, Czirjak L, Geher P, Hodinka L, Karpati K, Pentek M et al. Rituximab in patients with rheumatoid arthritis: systematic review [Ungarisch]. Orv Hetil 2007; 148(40): 1883-1893.

18. Brodszky V, Pentek M, Majer I, Karpati K, Gulacsi L. Rituximab in patients with rheumatoid arthritis:systematic review and economic evaluation [online]. 31.10.2006 [Zugriff: 07.02.2012]. URL: http://hecon.uni-corvinus.hu/download/publik_2/rituximab.hta.2006_2.pdf.

19. Bruce SP, Boyce EG. Update on abatacept: a selective costimulation modulator for rheumatoid arthritis. Ann Pharmacother 2007; 41(7): 1153-1162.

20. Calabrese LH. Anakinra treatment of patients with rheumatoid arthritis. Ann Pharmacother 2002; 36(7-8): 1204-1209.

21. Carmona L, Ortiz A, Abad MA. How good is to switch between biologics? A systematic review of the literature. Acta Reumatol Port 2007; 32(2): 113-128.

22. Centro Cochrane do Brasil. Adalimumab for arthritis rheumatoid treatment [Portugiesisch] [online]. 2006 [Zugriff: 07.02.2012]. URL: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/adalimumabe_para_artrite_reumatoide_txt.pdf.

23. Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Jowett S, Bryan S, Clark W et al. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. Health Technol Assess 2006; 10(42): iii-iv, xi-xiii, 1-229.

24. Choy EHS, Smith C, Dore CJ, Scott DL. A meta-analysis of the efficacy and toxicity of combining disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis based on patient withdrawal. Rheumatology 2005; 44(11): 1414-1421.

25. Clark W, Jobanputra P, Barton P, Burls A. The clinical and cost-effectiveness of anakinra for the treatment of rheumatoid arthritis in adults: a systematic review and economic analysis. Health Technol Assess 2004; 8(18): iii-iv, ix-x, 1-105.

26. Cornec D, Avouac J, Youinou P, Saraux A. Critical analysis of rituximab-induced serological changes in connective tissue diseases. Autoimmun Rev 2009; 8(6): 515-519.

27. Corte Garcia JJ, Prada Lobato J, Lopez Garrido S, Espin Fernandez M, Royo Eyaralar J. Biological therapies in rheumatoid arthritis [Spanisch]. Atencion Farmaceutica 2008; 10(2): 98-111.

28. Coughlin M. Improving patient outlook in rheumatoid arthritis: experience with abatacept. J Am Acad Nurse Pract 2008; 20(10): 486-495.

29. Coyle D, Judd M, Blumenauer B, Cranney A, Maetzel A, Tugwell P et al. Infliximab and etanercept in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2006. (Technology Reports; Band 64). URL: http://www.cadth.ca/media/pdf/123_infliximab_tr_e_no-appendices.pdf.

30. De la Mata Llord J, Crespo RG, Manzano JM. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra: a systematic review [Spanisch]. Reumatol Clin 2007; 3(4): 153-158.

31. Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE, Lux LJ, Thieda P, Jonas BL et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. Ann Intern Med 2008; 148(2): 124-134.

32. Du Pan SM, Gabay C, Finckh A. A systematic review of infliximab in the treatment of early rheumatoid arthritis. Ther Clin Risk Manag 2007; 3(5): 905-911.

33. Fleischmann R. The efficacy and safety of golimumab in the treatment of arthritis. Expert Opin Biol Ther 2010; 10(7): 1131-1143.

34. Fleischmann R. The clinical efficacy and safety of certolizumab pegol in rheumatoid arthritis. Expert Opin Biol Ther 2010; 10(5): 773-786.

35. Fleischmann RM. Safety of biologic therapy in rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases: focus on rituximab. Semin Arthritis Rheum 2009; 38(4): 265-280.

36. Furst DE. Anakinra: review of recombinant human interleukin-I receptor antagonist in the treatment of rheumatoid arthritis. Clin Ther 2004; 26(12): 1960-1975.

37. Furst DE. The risk of infections with biologic therapies for rheumatoid arthritis. Semin Arthritis Rheum 2010; 39(5): 327-346.

38. Gartlehner G, Hansen RA, Jonas BL, Thieda P, Lohr KN. The comparative efficacy and safety of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. J Rheumatol 2006; 33(12): 2398-2408.

39. Ghivizzani SC, Gouze E, Watson RS, Saran J, Kay JD, Bush ML et al. Interleukin-1 in rheumatoid arthritis: Its inhibition by IL-1Ra and anakinra. J Pharm Technol 2007; 23(2): 86-94.

40. Hochberg MC, Tracy JK, Flores RH. "Stepping-up" from methotrexate: a systematic review of randomised placebo controlled trials in patients with rheumatoid arthritis with an incomplete response to methotrexate. Ann Rheum Dis 2001; 60(Suppl 3): iii51-iii54.

41. Hochberg MC, Tracy JK, Hawkins-Holt M, Flores RH. Comparison of the efficacy of the tumour necrosis factor alpha blocking agents adalimumab, etanercept, and infliximab when added to methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2003; 62(Suppl 2): ii13-ii16.

42. Isaacs JD. Therapeutic agentsfor patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor-α antagonists. Expert Opin Biol Ther 2009; 9(12): 1463-1475.

43. Jobanputra P, Barton P, Bryan S, Burls A. The effectiveness of infliximab and etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2002; 6(21): 1-110.

44. Jones G, Halbert J, Crotty M, Shanahan EM, Batterham M, Ahern M. The effect of treatment on radiological progression in rheumatoid arthritis: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. Rheumatology 2003; 42(1): 6-13.

45. Kaine JL. Abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis: a review. Curr Ther Res Clin Exp 2007; 68(6): 379-399.

46. Kievit W, Fransen J, Oerlemans AJM, Kuper HH, Van der Laar MAFJ, De Rooij DJRAM et al. The efficacy of anti-TNF in rheumatoid arthritis, a comparison between randomised controlled trials and clinical practice. Ann Rheum Dis 2007; 66(11): 1473-1478.

47. Ko JM, Gottlieb AB, Kerbleski JF. Induction and exacerbation of psoriasis with TNF-blockade therapy: a review and analysis of 127 cases. J Dermatolog Treat 2009; 20(2): 100-108.

48. Koller MD. Abatacept: the evidence for its place in the treatment of rheumatoid arthritis. Core Evidence 2008; 2(3): 163-172.

49. Kristensen LE, Christensen R, Bliddal H, Geborek P, Danneskiold-Samsoe B, Saxne T. The number needed to treat for adalimumab, etanercept, and infliximab based on ACR50 response in three randomized controlled trials on established rheumatoid arthritis: a systematic literature review. Scand J Rheumatol 2007; 36(6): 411-417.

50. Kuriya B, Arkema EV, Bykerk VP, Keystone EC. Efficacy of initial methotrexate monotherapy versus combination therapy with a biological agent in early rheumatoid arthritis: a meta-analysis of clinical and radiographic remission. Ann Rheum Dis 2010; 69(7): 1298-1304.

51. Leboime A, Berthelot JM, Allanore Y, Khalil-Kallouche L, Herman P, Orcel P et al. Sinus aspergilloma in rheumatoid arthritis before or during tumor necrosis factor-alpha antagonist therapy. Arthritis Res Ther 2009; 11(6): R164.

52. Lee YH, Bae SC, Song GG. The efficacy and safety of rituximab for the treatment of active rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Rheumatol Int 2011; 31(11): 1493-1499.

53. Leombruno JP, Einarson TR, Keystone EC. The safety of anti-tumour necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure-adjusted pooled analyses of serious adverse events. Ann Rheum Dis 2009; 68(7): 1136-1145.

54. Luong BT, Chong BS, Lowder DM. Treatment options for rheumatoid arthritis: celecoxib, leflunomide, etanercept, and infliximab. Ann Pharmacother 2000; 34(6): 743-760.

55. Massarotti EM. Clinical and patient-reported outcomes in clinical trials of abatacept in the treatment of rheumatoid arthritis. Clin Ther 2008; 30(3): 429-442.

56. Maxwell L, Singh JA. Abatacept for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2009; (4): CD007277.

57. Maxwell LJ, Singh JA. Erratum: "Abatacept for rheumatoid arthritis: a Cochrane systematic review" (J Rheumatol 2010; 37(2): 234-245). J Rheumatol 2010; 37(3): 682.

58. Maxwell LJ, Singh JA. Abatacept for rheumatoid arthritis: a Cochrane systematic review. J Rheumatol 2010; 37(2): 234-245.

59. McCluggage LK, Scholtz JM. Golimumab: a tumor necrosis factor alpha inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. Ann Pharmacother 2010; 44(1): 135-144.

60. Mertens M, Singh JA. Anakinra for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2009; (1): CD005121.

61. Mertens M, Singh JA. Anakinra for rheumatoid arthritis: a systematic review. J Rheumatol 2009; 36(6): 1118-1125.

62. Mertens MT, Singh JA. Anakinra for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2008; (2): CD005121.

63. Moustou AE, Matekovits A, Dessinioti C, Antoniou C, Sfikakis PP, Stratigos AJ. Cutaneous side effects of anti-tumor necrosis factor biologic therapy: a clinical review. J Am Acad Dermatol 2009; 61(3): 486-504.

64. Nahar IK, Shojania K, Marra CA, Alamgir AH, Anis AH. Infliximab treatment of rheumatoid arthritis and Crohn's disease. Ann Pharmacother 2003; 37(9): 1256-1265.

65. Nam JL, Winthrop KL, Van Vollenhoven RF, Pavelka K, Valesini G, Hensor EMA et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. Ann Rheum Dis 2010; 69(6): 976-986.

66. Nannini C, Cantini F, Niccoli L, Cassara E, Salvarani C, Olivieri I et al. Single-center series and systematic review of randomized controlled trials of malignancies in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis receiving anti-tumor necrosis factor alpha therapy: is there a need for more comprehensive screening procedures? Arthritis Care Res 2009; 61(6): 801-812.

67. Navarro-Sarabia F, Ariza-Ariza R, Hernandez-Cruz B, Villanueva I. Adalimumab for treating rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2005; (3): CD005113.

68. Navarro-Sarabia F, Ariza-Ariza R, Hernandez-Cruz B, Villanueva I. Adalimumab for treating rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2006; 33(6): 1075-1081.

69. Nixon R, Bansback N, Brennan A. The efficacy of inhibiting tumour necrosis factor alpha and interleukin 1 in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis and adjusted indirect comparisons. Rheumatology 2007; 46(7): 1140-1147.

70. Nixon RM, Bansback NJ, Brennan A. Using mixed treatment comparisons and meta-regression to perform indirect comparison to estimate the efficacy of biologic treatments in rheumatoid arthritis. Stat Med 2007; 26(6): 1237-1254.

71. Nogid A, Pham DQ. Role of abatacept in the management of rheumatoid arthritis. Clin Ther 2006; 28(11): 1764-1778.

72. Oldfield V, Plosker GL. Golimumab: in the treatment of rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. BioDrugs 2009; 23(2): 125-135.

73. Paget SA. Efficacy of anakinra in bone: comparison to other biologics. Adv Ther 2002; 19(1): 27-39.

74. Pichon Riviere A, Augustovski F, Alcaraz A, Bardach A, Ferrante D, Garcia Marti S et al. Rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis [Spanisch]. Buenos Aires: Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria; 2006. (Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: Informe de Respuesta Rápida; Band 88).

75. Pichon Riviere A, Augustovski F, Alcaraz A, Bardach A, Ferrante D, Garcia Marti S et al. Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of rheumatoid arthritis [Spanisch]. Buenos Aires: Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria; 2006. (Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: Informe de Respuesta Rápida; Band 79).

76. Pichon Riviere A, Augustovski F, Garcia Marti S, Bardach A, Galante J, Lopez A et al. Rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis [Spanisch]. Buenos Aires: Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria; 2008. (Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: Informe de Respuesta Rápida; Band 149).

77. Pichon Riviere A, Augustovski F, Garcia Marti S, Bardach A, Lopez A, Regueiro A et al. Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of rheumatoid arthritis [Spanisch]. Buenos Aires: Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria; 2008. (Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: Informe de Respuesta Rápida; Band 148).

78. Plushner SL. Tocilizumab: an interleukin-6 receptor inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. Ann Pharmacother 2008; 42(11): 1660-1668.

79. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Munoz S, Soria N, Galiana D, Bertolaccini L et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. Medicine (Baltimore) 2007; 86(4): 242-251.

80. Reneses S, Pestana L. Systematic review of clinical trials on the treatment of rheumatoid arthritis with tumour necrosis factor alpha (TNFα) inhibitors [Spanisch]. Med Clin (Barc) 2001; 116(16): 620-628.

81. Russell A, Haraoui B, Keystone E, Klinkhoff A. Current and emerging therapies for rheumatoid arthritis, with a focus on infliximab: clinical impact on joint damage and cost of care in canada. Clin Ther 2001; 23(11): 1824-1838.

82. Salliot C, Dougados M, Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trials. Ann Rheum Dis 2009; 68(1): 25-32.

83. Salvana EMT, Cooper GS, Salata RA. Mycobacterium other than tuberculosis (MOTT) infection: an emerging disease in infliximab-treated patients. J Infect 2007; 55(6): 484-487.

84. Schafer JA, Kjesbo NK, Gleason PP. Formulary review of 2 new biologic agents: tocilizumab for rheumatoid arthritis and ustekinumab for plaque psoriasis. J Manag Care Pharm 2010; 16(6): 402-416.

85. Schimmel EK, Yazici Y. Increased lipid levels but unchanged atherogenic index in rheumatoid arthritis patients treated with biologic disease modifying antirheumatic drugs: published experience. Clin Exp Rheumatol 2009; 27(3): 446-451.

86. Schoels M, Wong J, Scott DL, Zink A, Richards P, Landewe R et al. Economic aspects of treatment options in rheumatoid arthritis: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2010; 69(6): 995-1003.

87. Shergy WJ. Selective costimulation modulation with abatacept: a look at quality-of-life outcomes in patients with rheumatoid arthritis. Semin Arthritis Rheum 2009; 38(6): 434-443.

88. Sherrer Y. Abatacept in biologic-naive patients and TNF inadequate responders: clinical data in focus. Curr Med Res Opin 2008; 24(8): 2283-2294.

89. Sheth NU, Hilas O, Charneski L. Abatacept: a novel agent for rheumatoid arthritis. J Pharm Technol 2006; 22(6): 336-341.

90. Simsek I, Erdem H, Pay S, Sobaci G, Dinc A. Optic neuritis occurring with anti-tumour necrosis factor α therapy. Ann Rheum Dis 2007; 66(9): 1255-1258.

91. Singh JA, Beg S, Lopez-Olivo MA. Tocilizumab for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2010; (7): CD008331.

92. Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA et al. A network meta-analysis of randomized controlled trials of biologics for rheumatoid arthritis: a Cochrane overview. CMAJ 2009; 181(11): 787-796.

93. Singh JA, Christensen R, Wells GA, Suarez-Almazor ME, Buchbinder R, Lopez-Olivo MA et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database Syst Rev 2009; (4): CD007848.

94. Singh JA, Noorbaloochi S, Singh G. Golimumab for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev 2010; (1): CD008341.

95. Singh JA, Noorbaloochi S, Singh G. Golimumab for rheumatoid arthritis: a systematic review. J Rheumatol 2010; 37(6): 1096-1104.

96. Sizova L. Approaches to the treatment of early rheumatoid arthritis with disease-modifying antirheumatic drugs. Br J Clin Pharmacol 2008; 66(2): 173-178.

97. Steiner G, Urowitz MB. Lipid profiles in patients with rheumatoid arthritis: mechanisms and the impact of treatment. Semin Arthritis Rheum 2009; 38(5): 372-381.

98. Storage SS, Agrawal H, Furst DE. Description of the efficacy and safety of three new biologics in the treatment of rheumatoid arthritis. Korean J Intern Med 2010; 25(1): 1-17.

99. Suarez Almazor M, Ortiz Z, Lopez Olivo M, Moffett M, Pak C, Skidmore B et al. Infliximab and etanercept in rheumatoid arthritis: systematic review of long-term clinical effectiveness, safety, and cost-effectiveness. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007. (Technology Reports; Band 85). URL: http://cadth.ca/media/pdf/318A_Anti-TNF_tr_e.pdf.

100. Suarez Almazor M, Ortiz Z, Lopez Olivo M, Pak C, Skidmore B, Kimmel B et al. Infliximab and etanercept in rheumatoid arthritis: timing, dose escalation, and switching. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007. (Technology Reports; Band 86). URL: http://cadth.ca/media/pdf/318B_Anti-TNF_tr_e.pdf.

101. Suarez Almazor ME, Ortiz Z, Lopez Olivo M, Moffett M, Pak C, Skidmore B et al. Long-term clinical and cost-effectiveness of infliximab and etanercept for rheumatoid arthritis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007. (Technology Overviews; Band 29). URL: http://www.cadth.ca/media/pdf/435_AntiTNF_to_e.pdf.

102. Summers KM, Kockler DR. Rituximab treatment of refractory rheumatoid arthritis. Ann Pharmacother 2005; 39(12): 2091-2095.

103. Tayar JH, Suarez-Almazor ME. New understanding and approaches to treatment in rheumatoid arthritis. Br Med Bull 2010; 94(1): 201-214.

104. Thaler K, Chandiramani DV, Hansen RA, Gartlehner G. Efficacy and safety of anakinra for the treatment of rheumatoid arthritis: an update of the Oregon Drug Effectiveness Review Project. Biologics 2009; 3: 485-498.

105. Venkateshan SP, Sidhu S, Malhotra S, Pandhi P. Efficacy of biologicals in the treatment of rheumatoid arthritis: a meta-analysis. Pharmacology 2009; 83(1): 1-9.

106. Walker-Bone K, Farrow S. Rheumatoid arthritis. Clin Evid (Online) 2007: pii 1124.

107. Wei JCC, Lan JL, Chen DY, Chou CT, Chou MC, Tsay GJ. Experience of antitumor necrosis factor-α therapies in Taiwan. APLAR Journal of Rheumatology 2006; 9(2): 161-164.

108. Wiens A, Correr CJ, Pontarolo R, Venson R, Quinalha JV, Otuki MF. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of etanercept for treating rheumatoid arthritis. Scand J Immunol 2009; 70(4): 337-344.

109. Wiens A, Correr CJ, Venson R, Grochocki MC, Otuki MF, Pontarolo R. A meta-analysis of the efficacy and safety of using infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2009; 28(12): 1365-1373.

110. Wiens A, Correr CJ, Venson R, Otuki MF, Pontarolo R. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of adalimumab for treating rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 2010; 30(8): 1063-1070.

111. Wiens A, Venson R, Correr CJ, Otuki MF, Pontarolo R. Meta-analysis of the efficacy and safety of adalimumab, etanercept, and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. Pharmacotherapy 2010; 30(4): 339-353.

112. Yazici Y, Yazici H. Tumor necrosis factor alpha inhibitors, methotrexate or both? An inquiry into the formal evidence for when they are to be used in rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol 2008; 26(3): 449-452.

113. Zintzaras E, Dahabreh IJ, Giannouli S, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of dosage regimens. Clin Ther 2008; 30(11): 1939-1955.

Gesichtete systematische Übersichten aus Handsuche

1. Campbell L, Chen C, Bhagat SS, Parker RA, Ostor AJ. Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. Rheumatology (Oxford) 2010; 50(3): 552-562.

2. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Clinical and economic overview: Biological response modifier agents for adults with rheumatoid arthritis: therapeutic review [online]. 11.2010 [Zugriff: 09.11.2010]. URL: http://www.cadth.ca/media/pdf/TR_RA_Clinical_and_Economic_Overview_e.pdf.

3. Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE, Lux LJ, Thieda P, Jonas B et al. Comparative effectiveness of drug therapy for rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis in adults: AHRQ publication no. 08-EHC004-EF [online]. 11.2007 [Zugriff: 13.12.2010]. (Comparative Effectiveness Reviews; Band 11). URL: http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/14/68/RheumArthritisFinal.pdf.

4. Graudal N, Jürgens G. Similar effects of disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids, and biologic agents on radiographic progression in rheumatoid arthritis: meta-analysis of 70 randomized placebo-controlled or drug-controlled studies, including 112 comparisons. Arthritis Rheum 2010; 62(10): 2852-2863.

5. Malottki K, Barton P, Tsourapas A, Uthman A, Liu Z, Routh K et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatercept for the treatment of rheumatoid arthritis after failure of a TNF inhibitor: a systematic review and economic evaluation [online]. 24.11.2009 [Zugriff: 08.03.2011]. URL: http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12135/47685/47685.pdf.

6. Meads K, Barton P, Tsourapas A, Ashfaq K, Connock M, Fry-Smith A et al. Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis: a single technology appraisal [online]. 04.2009 [Zugriff: 09.12.2010]. URL: http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12033/45575/45575.pdf.

Anhang D – bislang unveröffentlichte Informationen pharmazeutischer Unternehmen

Abatacept

Kurzbeschreibung der Studie IM101071

Die Studie IM101071 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele Phase-II-Studie, in der Abatacept in 2 verschiedenen Dosen (2 mg/kg Körpergewicht und 10 mg/kg Körpergewicht, jeweils kombiniert mit MTX) im Vergleich zu Placebo + MTX bei japanischen Patienten mit rheumatoider Arthritis verglichen wurde. Der Studienarm, in dem Patienten mit 2 mg/kg Abacept behandelt wurden, ist aus Zulassungsgründen für die Bewertung nicht relevant und wurde daher in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf die Verbesserung der Krankheitsaktivität mittels ACR 20. Sekundäre Ziele waren u. a. die Remission, die Symptomatik, der körperliche Funktionsstatus und die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie das Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Zur Ermittlung der erforderlichen Fallzahl wurden die ACR-20-Responseraten in der Studie IM101100 herangezogen. Bei der geplanten Fallzahl von 60 Patienten pro Behandlungsarm wurden die folgenden ACR-20-Responseraten angenommen: 61 %, 42 % und 35 % (10 mg Abatacept, 2 mg Abatacept, Placebo) bei einer Power von 74 % für den Nachweis einer Verbesserung mit 2-seitigem Test zum Niveau 5 % und bei einer Abbruchrate von 5 %.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen zentral im Verhältnis 1:1:1 zugeteilt. Weder Patient noch Prüfarzt wussten, welcher Patient welche Behandlung erhielt. Nach der Registrierung erhielt das behandelnde Zentrum einen Code, mit dem einem Patienten ein individuelles Medikationsset zugeteilt wurde. Diese Sets enthielten unverblindete MTX-Tabletten sowie nicht voneinander unterscheidbare Verpackungen für Abatacept bzw. Placebo. Die Codes der Sets waren verschlüsselt, sodass ein Rückschluss auf die darin enthaltene Medikation nur durch die Studienzentrale erfolgen konnte.

Die Studie bestand aus einer 6-monatigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten. Die Randomisierung wurde vor Anfang der Behandlung vorgenommen. Vor der Randomisierung mussten alle nicht erlaubten Antirheumatika abgesetzt werden. Während der Run-in-Phase wurde die Behandlung mit stabiler MTX-Dosis weitergeführt und weitere DMARDs abgesetzt. Während der Behandlungsphase erhielten die Patienten die Studienmedikationen an Tag 1, 15, 29, danach alle 4 Wochen. Bei diesen Gelegenheiten fanden die Visiten statt. Während dieser Visiten wurden klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die wichtigsten studienspezifischen Einschlusskriterien waren: Diagnose von rheumatoider Arthritis nach den ACR-Kriterien von 1987, Funktionsklasse I, II oder III nach ACR von 1991, mindestens 10 geschwollene Gelenke (66 Joint-count), mindestens 12 schmerzhafte Gelenke (68 Joint-count) und CRP ≥ 1 mg/dL, MTX-Medikation seit mindestens 12 Wochen.

Unter den Ausschlusskriterien gab es keine relevanten Angaben zur nicht erlaubten Vorbehandlung.

Die Auswertung der Endpunkte zur Wirksamkeit und Sicherheit wurde auf Basis aller Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhielten, durchgeführt. Beschreibung der relevanten statistischen Verfahren: Der primäre Wirksamkeitsparameter wurde mithilfe des Cochran-Armitage-Tests ausgewertet. Für die stetigen sekundären Endpunkte wurden die Änderungen am Studienende zum Studienanfang mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) verglichen. Fehlende Werte wurden mittels LOCF-Methode ersetzt. Für Remission und HAQ-Response wurden ausschließlich Häufigkeiten beschrieben.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zu Nutzenbewertung.

Golimumab

Kurzbeschreibung der Studie JNS012-JPN-03

Die Studie JNS012-JPN-03 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele Phase-II/III-Studie, in der Golimumab in 2 verschiedenen Dosen (50 und 100 mg, jeweils kombiniert mit MTX) im Vergleich zu Placebo + MTX bei Patienten mit rheumatoider Arthritis verglichen wurde. Der Studienarm, in dem die Patienten mit Golimumab 100 mg behandelt wurden, ist aus Zulassungsgründen für die Bewertung nicht relevant und wurde daher in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf die Verbesserung der Krankheitsaktivität mittels ACR 20 nach 14 Wochen. Sekundäre Ziele waren u. a. die Remission, die Symptomatik und der körperliche Funktionsstatus sowie das Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Zur Ermittlung der erforderlichen Fallzahl wurden die ACR-20-Responderraten der Studie C0524T06 herangezogen. Die geplante Fallzahl von 85 Patienten berücksichtigt die folgenden Responderraten: 56,2 %, 55,1 % und 33,1 % (100 mg Golimumab, 50 mg Golimumab, Placebo). Die Power betrug 80 % für den Nachweis einer Verbesserung beim Vergleich von 50 mg Golimumab mit Placebo mit 2-seitigem Test zum Niveau 5 % und bei einer Abbruchrate von 5 %.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen nach Block-Ersetzungsmethode durch die zentrale Registrierungsstelle im Verhältnis 1:1:1 zugeteilt. Weder Patient noch Prüfarzt wussten, welcher Patient welche Behandlung erhielt. Die Verblindung erfolgte mithilfe der Double-Dummy-Technik, sodass die zu verwendende Medikationen vor Applikation zubereitet und äußerlich nicht unterscheidbar waren. Alle Patienten erhielten unverblindete MTX-Tabletten.

Die randomisierte Phase der Studie dauerte 24 Wochen. Die Randomisierung wurde vor Anfang der Behandlung vorgenommen. Vor der Randomisierung mussten alle nicht erlaubten Antirheumatika abgesetzt werden. Visiten fanden nach 4, 8, 12 … 52 Wochen im 4-

wöchentlichen Rhythmus nach Randomisierung statt. Ab Woche 16 konnten die ACR-20 Nonresponder der Woche 14 auf eine sogenannte Early-Escape-Therapie umgestellt werden (Placebo-Patienten konnten zu 50 mg Golimumab und die 50-mg-Golimumab-Patienten zu 100 mg Golimumab wechseln). Während der Visiten wurden klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die wichtigsten studienspezifischen Einschlusskriterien waren: Diagnose von rheumatoider Arthritis nach ACR-Kriterien von 1987, mindestens 4 geschwollene Gelenke, mindestens 4 schmerzhafte Gelenke und mindestens 2 der folgenden Kriterien: Morgensteifigkeit von mehr als 30 Minuten Dauer, Knochenerosionen, CRP ≥ 1,5 mg/dL oder BSG ≥ 28 mm/Std., anti-CCP-Antikörper oder Rheumafaktor-Positivität. Die wichtigsten studienspezifischen Ausschlusskriterien waren: intraartikuläre, -venöse, -muskuläre oder epidural injizierten Kortikosteroide innerhalb der letzten 4 Wochen, andere intraartikuläre Injektionen als Kortikosteroide innerhalb der letzten 3 Monate und TNFα-, Interleukin-6- sowie Interleukin-1-Antagonisten in der Vergangenheit.

Die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte wurde auf Basis des Full Analysis Sets durchgeführt. Dieses war definiert als alle Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhielten und Wirksamkeitsdaten aufwiesen. Die Auswertung der Endpunkte zu den Nebenwirkungen wurde auf Basis aller Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhielten, definiert. Beschreibung relevanter statistischer Verfahren: Der Vergleich der Remissionsraten zwischen Placebo und den Golimumabgruppen erfolgte mithilfe des Chiquadrat-Tests. Die Änderung des körperlichen Funktionsstatus über den HAQ-Score wurde mittels ANCOVA ausgewertet. Ersetzung fehlender Werte: Für die Escape-Patienten wird der Wert der Woche 16 weitergeführt (mittels LOCF), ein fehlender Wert für eine ACR-Komponente wurde mit dem vorherigen Wert ersetzt, das Fehlen aller DAS-28-Komponenten wurde als fehlende Remission klassifiziert.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

Tocilizumab

Kurzbeschreibung der Studie ML21136

Die Studie ML21136 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele Phase-IIb-Studie, in der Tocilizumab (8 mg/kg Körpergewicht) kombiniert mit einem DMARD mit Placebo + einem DMARD bei Patienten mit rheumatoider Arthritis verglichen wurde.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testintervention auf die Verbesserung der Krankheitsaktivität mittels ACR 50. Sekundäre Ziele waren u. a. die Remission, die Symptomatik, der körperliche Funktionsstatus und die Lebensqualität sowie das Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Zur Ermittlung der erforderlichen Fallzahl wurden die ACR-50-Responderraten früherer Studien herangezogen. Die geplante Fallzahl von 380 Patienten im Tocilizumabarm und 190 Patienten im Placeboarm ermöglichte eine

Power von 90 % bei Verwendung eines zweiseitigen Tests zum Niveau 5 % unter der Annahme, dass die Responseraten für ACR 50 in der Interventions- und Kontrollgruppe 28 % bzw. 15 % betragen.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einem vom Hersteller erstellten Randomisationsschema im Verhältnis 2:1 zugeteilt. Neu in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde die Randomisierungsnummer fortlaufend zugewiesen. Weder Patient noch Prüfarzt wussten, welcher Patient welche Behandlung erhielt.

Die Studie bestand aus einer 24-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten, und einer 4-wöchigen Follow-up-Phase. Vor der Randomisierung mussten alle nicht erlaubten Antirheumatika abgesetzt werden. Die Randomisierung erfolgte vom Anfang der Behandlung. Visiten fanden in der Woche 0 und nach 4, 8, 12, 16, und 20 Wochen nach Randomisierung statt. Während der Visiten wurden die Studienmedikation verabreicht, klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert. Nonresponder konnten nach 16 Wochen zu einer sogenannten Escape-Therapie wechseln (Patienten in allen Gruppen konnten mit 8 mg/kg Körpergewicht Tocilizumab behandelt werden).

Die wichtigsten studienspezifischen Einschlusskriterien waren: Diagnose von rheumatoider Arthritis nach den ACR-Kriterien von 1987, mindestens 6 geschwollene Gelenke, mindestens 6 schmerzhafte Gelenke, CRP ≥ 1 mg/dL oder BSG ≥ 28 mm/Stunde sowie eine Krankheitsdauer von mindestens 6 Monaten. Die wichtigsten studienspezifischen Ausschlusskriterien waren: Behandlung mit intraartikulären oder parentalen Kortikosteroiden innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn, Vorbehandlung mit Abatacept oder Rituximab in der Vergangenheit, erfolglose Behandlung mit einer Anti-TNF-Substanz oder einem anderen bDMARD.

Die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte wurde auf Basis der ITT-Population durchgeführt. Diese war definiert als alle Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhielten. Die Auswertung der Endpunkte zu den Nebenwirkungen wurde auf Basis aller Patienten, die mindestens 1 Studienmedikation erhielten und mindestens eine entsprechende Beobachtung aufwiesen, durchgeführt. Beschreibung relevanter statistischer Verfahren: Der Gruppenvergleich stetiger Wirksamkeitsparameter wurde mittels ANCOVA mit Behandlung als Faktor und dem Wert zu Studienbeginn als Kovariable ausgewertet. Die Remissionsraten wurden mittels Fishers exakten Tests verglichen. Für ACR-Komponente und DAS 28 wurden fehlende Werte durch LOCF ersetzt. Für die Patienten mit Therapiewechsel („escape“) wurden die Werte nach Woche 16 als fehlend gesetzt, bei kategoriellen Variablen wurden die Patienten als Nonresponder behandelt.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

Kurzbeschreibung der Studie WA17823

Die Studie WA17823 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele Phase-III-Studie, in der Tocilizumab in 2 verschiedenen Dosen (8 mg/kg Körpergewicht und 4 mg/kg Körpergewicht), mit Placebo, jeweils kombiniert mit MTX, bei Patienten mit rheumatoider Arthritis verglichen wurde. Der Studienarm, in dem Patienten mit 4 mg Tocilizumab behandelt wurden, ist aus Zulassungsgründen für die Bewertung irrelevant und wurde daher in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Primäre Ziele der Studie waren die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf die Verbesserung des körperlichen Funktionsstatus mittels HAQ-DI sowie auf die radiografische Progression. Sekundäre Ziele waren u. a. die Remission, die Symptomatik, das soziale Funktionsniveau und die Lebensqualität sowie das Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Mit der geplanten Fallzahl von 390 Patienten pro Behandlungsarm besaß die Studie für einen Unterschied zwischen Tocilizumab- und Placebogruppe von 30 % der Standardabweichung im Sharp-Genant-Score nach 12 Monaten zu einem Niveau von 0,0125 eine Power von 90 %; hierbei wurden geringe Ausfallraten durch Studienabbrüche und fehlende Werte berücksichtigt.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einer vor der Studie erstellten Randomisierungsliste zentral im Verhältnis 1:1:1 zugeteilt. Neu in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde die Behandlungsnummer (und damit die Behandlung) fortlaufend, beginnend mit der kleinsten Nummer, zugewiesen. Weder Patient noch Prüfarzt wussten, welcher Patient welche Behandlung erhielt. Alle Patienten erhielten zusätzlich unverblindet MTX- und Folsäuretabletten.

Die Studie bestand aus einer 1-jährigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten. Vor der Randomisierung mussten alle nicht erlaubten Antirheumatika abgesetzt werden. Die Randomisierung wurde vor Anfang der Behandlungsphase durchgeführt. Während der Behandlungsphase erhielten die Patienten alle 4 Wochen eine Infusion mit der Testmedikation. Nach 16 Wochen konnten die ACR-20-Nonresponder zu einer sogenannten Escape-Therapie wechseln (Patienten der Placebogruppe konnten 4 mg/kg Tocilizumab bekommen, und Patienten im Tocilizumab-4-mg-Arm konnten die Dosis auf 8 mg/kg Körpergewicht erhöhen). Patienten, die bereits 8 mg/kg Tocilizumab erhalten hatten, führten diese Behandlung fort. Visiten fanden nach 2, 4, 6, 8, 12, 14, 16 und danach alle 4 Wochen nach Randomisierung statt. Während der Visiten wurden klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die wichtigsten studienspezifischen Einschlusskriterien waren: Diagnose von rheumatoider Arthritis nach den ACR-Kriterien von 1987, mindestens 6 geschwollene Gelenke, mindestens 8 schmerzhafte Gelenke, CRP $\geq$ 1 mg/dL oder BSG $\geq$ 28 mm/Std, Gelenkerosion in mindestens einem Gelenk sowie eine Krankheitsdauer von mindestens 6 Monaten. Die wichtigsten studienspezifischen Ausschlusskriterien waren: erfolglose Behandlung mit einer

Anti-TNF-Substanz, Vorbehandlung mit intraartikulären oder parentalen Kortikosteroiden innerhalb der letzten 6 Wochen.

Die Endpunkte zur Wirksamkeit wurden auf Basis aller Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhielten, durchgeführt. Die Auswertung der Endpunkte zur Sicherheit wurde auf Basis aller Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhielten und mindestens 1 entsprechende Beobachtung aufwiesen, durchgeführt. Beschreibung relevanter statistische Verfahren: Die Remissionsraten und HAQ-Responderraten wurden mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Tests verglichen. Die stetigen Zielgrößen wurden mittels ANOVA, adjustiert nach Region, analysiert. Patienten, die die Escape-Therapie erhielten, wurden bei kategoriellen Endpunkten als Nonresponder ausgewertet. Ihre fehlenden Werte bei stetigen Endpunkten wurden durch die zuletzt verfügbaren Beobachtungen (LOCF) ersetzt.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

Anhang E – Ergebnisparameter und Messinstrumente

Tabelle 365: Ergebnisparameter und Messinstrumente, die in den ausgewerteten Studien verwendet und für den vorliegenden Bericht berücksichtigt wurden

Zielgröße / Instrument	Erläuterung / Kommentar
Remission	
American-College-of Rheumatology(ACR)-Responder-Kriterium: ACR 100	Das Instrument des ACR setzt sich aus den folgenden Parametern zusammen [239]: ▪ Verbesserung in der Anzahl schmerzhafter Gelenke ▪ Verbesserung in der Anzahl geschwollener Gelenke Bei mindestens 3 der folgenden 5 Parameter muss es zu einer Verbesserung gekommen sein: ▪ Globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Arzt ▪ Globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten ▪ Schmerzbeurteilung durch den Patienten (mittels VAS) ▪ Einschätzung des körperlichen Funktionsstatus durch den Patienten ▪ akute Phase Parameter (CRP / BSG) Beim ACR 100 muss die oben genannte Verbesserung 100 % betragen.
American College of Rheumatology (ACR) Remission	In der Studie WA17823 wurde diese Benennung verwendet. Die verwendeten Kriterien sind identisch mit den Pinals-Kriterien (siehe unten).
Disease Activity Score (DAS) 28 < 2,6	Mit dem DAS 28 wird das Konzept der Krankheitsaktivität erfasst indem folgende Parameter betrachtet werden und mittels mathematischer Formel zu einem Wert zusammengefasst werden: ▪ Anzahl geschwollener Gelenke (28 Joint-count [vgl. unten]) ▪ Anzahl schmerzhafter Gelenke (28 Joint-count) ▪ BSG in mm/Stunde oder CRP ▪ Globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (mittels visueller Analogskala [VAS]) (oder allgemeine Gesundheit mittels VAS) Niedrigere Werte bedeuten geringere Krankheitsaktivität. Ein Wert von < 2,6 gilt als Remission. [240]
Pinals-Kriterien	Erreichen von 5 der 6 nachfolgenden Anforderungen muss für die Dauer von mindestens 2 aufeinanderfolgenden Monaten erfüllt sein [23]: ▪ Dauer der Morgensteifigkeit ≤ 15 Minuten ▪ Keine Fatigue ▪ Keine Gelenkschmerzen (in der Vergangenheit) ▪ Keine empfindlichen oder schmerzhaften Gelenke bei Bewegung ▪ Keine Schwellung von weichem Gewebe oder der Sehnenscheiden ▪ BSG (Westengren-Methode) < 30 mm/Stunde (Frauen) oder 20 mm/Stunde (Männer)

(Fortsetzung)

Tabelle 365: Ergebnisparameter und Messinstrumente, die in den ausgewerteten Studien verwendet und für den vorliegenden Bericht berücksichtigt wurden (Fortsetzung)

Zielgröße / Instrument	Erläuterung / Kommentar
Symptomatik der rheumatoiden Arthritis	
28 Joint-count, 66/68 Joint-count	Sowohl für die Erhebung von schmerzhaften als auch von geschwollenen Gelenken werden sogenannte Joint-counts durchgeführt (unter Angabe der Anzahl der untersuchten Gelenke (28 bzw. 66 / 68 Gelenke).
Visuelle Analogskala (VAS)	Bei der visuellen Analogskala handelt es sich um eine Selbstbeurteilungsskala. Sie wird eingesetzt, um das Ausmaß bestimmter Zustände zu messen. Sie misst die Intensität eines Zustandes in der Einschätzung eines Patienten auf einem Kontinuum zwischen 0 (keine Beschwerden) und 100 (extreme Beschwerden). Sie wird vom Patienten auf einer visualisierten horizontalen Linie aufgetragen. Die VAS ist mehrfach untersucht: So sind die Schmerz-Version [241] sowie die Fatigue-Version [242,243] der VAS gut und an unterschiedlichen Patientenkollektiven untersucht.
Functional assessment of chronic illness therapy – Fatigue (FACIT-F)	Der FACIT-F ist eine symptomspezifische Selbst- oder Fremdbeurteilungsskala zur Fatigue. Sie umfasst 4 Domänen mit 6 bzw. 7 Items, die jeweils auf einer 5-Punkte-Likert-Skala kodiert werden. Die Domänen umfassen: körperliches Wohlbefinden, soziales / familiäres Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden, funktionales Wohbefinden. Außerdem enthält der Fragebogen einen zusätzlichen Faktor zu zusätzlichen Anliegen. Daten zu Gütekriterien sind vorhanden. Höhere Werte bedeuten ein besseres Wohlbefinden. [218,244]
Fatigue Assessment Scale (FAS)	Dieses Instrument wurde in den beiden Studien zu Certolizumab pegol (CDP870-027, CDP870-050) verwendet. So wurde in den Studienberichten beschrieben, dass der Patient gebeten wird, seine Fatigue in der letzten Woche einzuschätzen und auf einer Skala von 0 bis 10 anzugeben. 0 steht für keine Fatigue und 10 für Fatigue, wie sie für den Patienten am schlimmsten vorstellbar ist.
Schlafqualität (Medical-Outcome-Study [MOS]-Schlafskala)	Der MOS-Schlaf-Fragebogen ist ein Selbstbeurteilungsinstrument zur Erhebung der Schlafqualität. Er besteht aus dem Sleep Problem Index (SPI) I und II. Der SPI I besteht aus 6 Items: ausreichend Schlaf, um sich ausgeruht zu fühlen; Erwachen mit Kurzatmigkeit oder Kopfschmerzen; Einschlaf-schwierigkeiten; Schwierigkeiten wieder einzuschlafen; Schwierigkeiten tags-über wach zu bleiben; nötigen Schlaf bekommend – und der SPI II enthält darüber hinaus 3 weitere Items: Dauer bis zum Einschlafen; unruhiger oder angespannter Schlaf; tagsüber Schlaftrunkenheit oder Schläfrigkeit. Die Antworten beziehen sich auf die letzten 4 Wochen. Die Spannweite der Skalen reicht von 0 bis 100, wobei höhere Werte auf größere Schlafprobleme hindeuten. Daten zu Gütekriterien sind vorhanden. [241]

(Fortsetzung)

Tabelle 365: Ergebnisparameter und Messinstrumente, die in den ausgewerteten Studien verwendet und für den vorliegenden Bericht berücksichtigt wurden (Fortsetzung)

Zielgröße / Instrument	Erläuterung / Kommentar
körperlicher Funktionsstatus	
Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI)	Der HAQ ist eine generische Selbstbeurteilungsinstrument zur Erhebung des körperlichen Funktionsstatus. Der HAQ besteht aus 3 Faktoren: Körperbehinderung; Unbehagen und Schmerz; globale Erhebung des Gesundheitszustands. Der Faktor Körperbehinderung bezieht sich auf die Kategorien Ankleiden und Körperpflege (2 Items), Aufstehen (2 Items), Essen (3 Items), Gehen (2 Items), Hygiene (3 Items), nach etwas greifen (2 Items), Greifen/Griff (3 Items), allgemeine tägliche Aktivitäten (3 Items) – diese werden von 0 bis 3 kodiert. Die Faktoren Unbehagen und Schmerz sowie globale Erhebung des Gesundheitszustands werden über eine visuelle Analogskala erfasst. Daten zu Gütekriterien sind vorhanden. Der Globalscore kann von 0 (keine Beeinträchtigung) bis 3 (vollständige Beeinträchtigung) reichen. [245] Für den individuellen Minimal Important Difference (MID) eine Verbesserung von ≤ 0,22 liegt eine adäquate Validierung vor [44]. Darüber hinaus existieren weitere häufig verwendete Schwellenwerte, die oberhalb von 0,22 liegen und für die vorliegende Nutzenbewertung akzeptiert wurden.
Modified HAQ (mHAQ)	Der mHAQ wurde auf Basis des HAQ-DI angepasst. Die 20 Items des Faktors Körperbehinderung wurden auf 8 reduziert. Aus jeder Kategorie wurde 1 Item ausgewählt. Die Kodierung von 0 bis 3 wurde beibehalten. Daten zu Gütekriterien sind vorhanden. [246,247]
Mulitidimensionaler HAQ (MDHAQ)	Der MDHAQ stellt eine Modifikation des mHAQ dar. Es wurden weitere Domänen ergänzt, hierbei handelt es sich um weitere Fragen zu Aktivitäten des täglichen Lebens und zum psychologischen Zustand. [247]
Soziales Funktionsniveau (Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben)	
Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI)	Beim Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire handelt es sich um eine Fremd- oder Selbstbeurteilungsinstrument zur Arbeitsproduktivität. Der WPAI erhebt u. a. die Zahl der durch Krankheit verpassten Arbeitsstunden und die Zahl der geleisteten Arbeitsstunden. Zudem wird jeweils mit einer graduierten Analogskala von 0 bis 10 das Ausmaß der Beeinträchtigung während der geleisteten Arbeitsstunden und während der alltäglichen Aktivitäten außerhalb der Arbeit gemessen. Daraus werden die nicht geleisteten Arbeitsstunden wegen gesundheitlicher Probleme in %, die gesundheitsbedingte Einschränkung der Arbeitsproduktivität, die gesundheitsbedingte Einschränkung der täglichen Aktivitäten und die gesundheitsbedingte Gesamteinschränkung der Arbeitsproduktivität berechnet. Daten zu Gütekriterien liegen vor [248]
Visuelle Analogskala (VAS) (zur Erhebung der Leistungsfähigkeit)	Siehe oben „Symptomatik der rheumatoiden Arthritis“.

(Fortsetzung)

Tabelle 365: Ergebnisparameter und Messinstrumente, die in den ausgewerteten Studien verwendet und für den vorliegenden Bericht berücksichtigt wurden (Fortsetzung)

Zielgröße / Instrument	Erläuterung / Kommentar
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Short Form 36 Health Survey (SF-36)	Beim SF-36 handelt es sich um eine generische Selbstbeurteilungsinstrument zur Erhebung der Lebensqualität. Aus 35 der insgesamt 36 Items der Skala werden die 8 Skalen „körperliche Funktionsfähigkeit“, „körperliche Rollenfunktion“, „körperliche Schmerzen“, „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“, „Vitalität“, „soziale Funktionsfähigkeit“, „emotionale Rollenfunktion“ und „psychisches Wohlbefinden“ gebildet. Ein Item „Veränderung des Gesundheitszustandes im Vergleich zum letzten Jahr“ wird separat gewertet. Zusätzlich können 2 Faktorenscores („körperliche Gesundheit“, „psychische Gesundheit“) gebildet werden. Als Unterformen des SF-36 sind der SF-12 und SF-6D sowie Fassungen in Interviewform oder zur Fremdbeurteilung zu nennen. Es wird eine zweidimensionale Struktur (psychische und körperliche Komponente) beschrieben. Die Reliabilität und Validität sind beschrieben. Hierbei liegt der Schwerpunkt der inhaltlichen Validität auf dem Konstrukt der subjektiven Gesundheit [249]
Short Form 12 Health Survey (SF-12)	Der SF-12 stellt eine Teilmenge des SF-36 dar. Es werden dieselben Skalen wie beim SF-36 gebildet, allerdings anstelle von 36 Items mit 12 Items. Daten zu Gütekriterien liegen ebenfalls vor. [250]
EuroQOL Questionnaire-5 Dimension (EQ-5D)	Beim EQ-5D handelt es sich um eine generische Selbstbeurteilungsinstrument zur Erhebung der Lebensqualität. Der EuroQoL umfasst 5 Faktoren – Mobilität, Selbstversorgung, allgemeine Aktivitäten, Schmerz / Unbehagen, Ängstlichkeit / Depression – die jeweils auf einer 3-Punkte-Likert-Skala kodiert werden. Hieraus wird ein sogenannter Single Utility Index berechnet. Außerdem enthält der Fragebogen eine visuelle Analogskala zum Gesundheitsstatus. Daten zu Gütekriterien sind vorhanden Höhere Werte bedeuten eine bessere Lebensqualität. [251]
Health Utility Index (HUI)	Beim HUI handelt es sich um ein generisches Instrument zur Erhebung des Gesundheitsstatus und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der HUI kann selbst angewendet oder interviewerbasiert eingesetzt werden. Der HUI umfasst den sogenannten Health Utility Mark 1 (HUI1), Mark 2 (HUI2) und Mark 3 (HUI3) wobei HUI2 und HUI3 verbreiteter sind. Der HUI 2 besteht aus den 7 Dimensionen Sinneswahrnehmung, Mobilität, Emotion, Kognition, Selbstversorgung, Schmerz und Fortzpflanzungsfähigkeit. Der HUI3 besteht aus 8 Dimensionen: Sehkraft, Hörvermögen, Sprache, Gang, Fingerfertigkeit, Emotion, Kognition und Schmerz. Für jede Version wird durch einen bestimmten Algorithmus ein sogenannter Utility Score berechnet (im vorliegenden Bericht als „Summenscore“ bezeichnet). [252]. Die Scores reichen von 0,00 (Tod) bis 1,00 (vollständige Gesundheit) [253]. Daten zu Gütekriterien sind vorhanden [254]. In den eingeschlossenen Studien wurden ausschließlich Ergebnisse zum HUI2 und HUI3 berichtet, die Teilbereiche der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abbilden.
Infektionen	
Gesamtrate der Infektionen / schwerwiegende Infektionen	In den meisten Studien lagen Definitionen zur Erhebung der Infektionen vor, die sich an die Definition der Zulassungsbehörden [255] hielten und / oder die Infektionen wurden gemäß der System Organ Class (SOC) „Infections and Infestations“ nach MedDRA kodiert. Bis auf 2 Studien (SWEFOT und 0881A1-308-EU/AU) wurde jeweils die Verwendung von Case report forms (CRF) zur Dokumentation beschrieben.

(Fortsetzung)

Tabelle 365: Ergebnisparameter und Messinstrumente, die in den ausgewerteten Studien verwendet und für den vorliegenden Bericht berücksichtigt wurden (Fortsetzung)

BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit, CRF: case report form, CRP: C-reaktives Protein, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC: System Organ Class

Anhang F – Liste der allein wegen des Zulassungsstatus ausgeschlossenen Studien

Tabelle 366: Liste der allein wegen des Zulassungsstatus ausgeschlossenen Studien

Studie	Vergleich (mit Angabe N [randomisiert])	Studien dauer	Primärer Endpunkt	Grund für Nichteinschluss	Zitate
Abatacept					
IM101101	*Abatacept 2 mg/kg, i. v. alle 4 Wochen + Etanercept 25 mg, s. c. 2 x / Woche (N = 85)* *Placebo + Etanercept 25 mg, s. c. 2 x / Woche) , i. v. alle 4 Wochen (N = 36)*	*12 Monate*	*ACR 20 (modifizierte Version) nach 180 Tagen*	Abatacept wurde nicht in Kombination mit MTX gegeben. Dosis und Applikations-intervall waren außerhalb der Zulassung.	[256]
IM101129	*Abatacept 10 mg/kg[a], i. v. Jeweils an Tag 1, 15, 29 und danach alle 4 Wochen + DMARDs* *Placebo + DMARDs*	*6 Monate*	*ACR 20 und körperlicher Funktions-status*	Abatacept wurde für weniger als 80 % der Patienten zulassungs-konform in Kombination mit MTX gegeben. Subgruppenanalysen für diese Population lagen nicht vor.	[235]
Adalimumab					
DE011	*Adalimumab 20 mg, s. c. alle 2 Wochen (N = 106)* *Adalimumab 20 mg, s. c. jede Woche (N = 112)* *Adalimumab 40 mg, s. c. alle 2 Wochen (N = 113)* *Adalimumab 40 mg, s. c. jede Woche (N = 103)* *Placebo (N = 110)*	*26 Wochen*	*ACR 20 nach 26 Wochen*	Adalimumab wurde nicht in Kombination mit MTX gegeben. Eine MTX-Unverträglichkeit der Patienten und Patientinnen ging aus den Unterlagen nicht hervor.	[257]
M02-575	*Adalimumab 80 mg, s. c. alle 2 Wochen (N = 87)* *Adalimumab 40 mg, s. c. alle 2 Wochen (N = 91)* *Adalimumab 20 mg, s. c. alle 2 Wochen (N = 87)* *Placebo (N = 87)*	*24 Wochen*	*ACR 20 nach 24 Wochen*	Adalimumab wurde nicht in Kombination mit MTX gegeben. Eine MTX-Unverträglichkeit der Patienten und Patientinnen ging aus den Unterlagen nicht hervor.	[258]
Anakinra					
0560	*Anakinra 150 mg, s. c., täglich (N = 117)* *Anakinra 75 mg, s. c., täglich (N = 116)* *Anakinra 30 mg, s. c., täglich (N = 119)* *Placebo (N = 121)*	*24 Wochen*	*ACR 20 nach 24 Wochen*	Anakinra wurde nicht in Kombination mit MTX gegeben. Dosis war außerhalb der Zulassung.	[259]

(Fortsetzung)

Tabelle 366: Liste der allein wegen des Zulassungsstatus ausgeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Vergleich (mit Angabe N [randomisiert])	Studien dauer	Primärer Endpunkt	Grund für Nichteinschluss	Zitate
Anakinra (Fortsetzung)					
960180	*Anakinra 2,0 mg/kg täglich +MTX (N = 72)* *Anakinra 1,0 mg/kg täglich +MTX (N = 59)* *Anakinra 0,4 mg/kg täglich +MTX (N = 77)* *Anakinra 0,1 mg/kg täglich +MTX (N = 74)* *Anakinra 0,04 mg/kg täglich + MTX (N = 63)* *Placebo+MTX (N = 74)*	*24 Wochen*	*ACR 20 nach 12 Wochen*	Dosis war außerhalb der Zulassung.	[260]
980220	*Anakinra 9 mg/kg täglich (N = 6)* *Anakinra 4 mg/kg täglich (N = 7)* *Anakinra 0,6 mg/kg täglich (N = 5)* *Placebo (N = 3)*	*24 Wochen*	*ACR 20 nach 6 Monaten*	Anakinra wurde nicht in Kombination mit MTX gegeben.	[261]
20000223 Study	Etanercept 25 mg 2 x / Woche) (N = 80) Etanercept 25 mg 1 x / Woche) +Anakinra 100 mg täglich (N = 81) Etanercept 25 mg 2 x / Woche+Anakinra 100 mg täglich (N = 81)	24 Wochen	ACR 50 nach 24 Wochen	Sowohl Anakinra als auch Etanercept wurden nicht in Kombination mit MTX gegeben. Hinsichtlich der zugelassenen Monotherapie von Etanercept bei MTX-Unverträglichkeit: Diese lag bei den Patienten und Patientinnen nicht vor, da sie als Voraussetzung für den Studieneinschluss mit MTX vorbehandelt sein mussten.	[262]
Certolizumab pegol					
CDP870-011	*Certolizumab pegol 400 mg s. c. alle 4 Wochen (N = 111)* *Placebo (N = 109)*	*24 Wochen*	*ACR 20 nach 24 Wochen*	Certolizumab pegol wurde nicht in Kombination mit MTX gegeben, zudem betrug die Erhaltungsdosis 400 mg anstelle von 200 mg. Eine MTX-Unverträglichkeit der Patienten und Patientinnen ging aus den Unterlagen nicht hervor.	[263]

(Fortsetzung)

Tabelle 366: Liste der allein wegen des Zulassungsstatus ausgeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Vergleich (mit Angabe N [randomisiert])	Studien dauer	Primärer Endpunkt	Grund für Nichteinschluss	Zitate
Certolizumab pegol (Fortsetzung)					
CDP870-014	*Certolizumab pegol 400 mg s. c. alle 4 Wochen + MTX (N = 126)* *Placebo + MTX (N = 121)*	*24 Wochen*	*ACR 20 nach 24 Wochen*	Die Erhaltungsdosis betrug 400 mg anstelle von 200 mg.	[264]
Etanercept					
0881A1-309-EU-AU	*Etanercept 25 mg, s. c. 2 x / Woche (N = 103)* *Sulfasalazin (2; 2,5 oder 3 g täglich) (N = 50)* *Etanercept 25 mg, s. c. 2 x / Woche + Sulfasalazin (2; 2,5 oder 3 g täglich) (N = 101)*	*24 Wochen*	*ACR 20 nach 24 Wochen*	Etanercept wurde nicht in Kombination mit MTX gegeben. Eine MTX-Unverträglichkeit der Patienten und Patientinnen geht aus den Unterlagen nicht hervor. Dosis der Kontrollinter-vention war außerhalb der Zulassung.	[265]
16.0009	*Etanercept 25 mg, s. c. 2 x / Woche (N = 78)* *Etanercept 10 mg, s. c. 2 x / Woche (N = 76)* *Placebo (N = 80)*	*6 Monate*	*ACR 20 nach 3 Monaten*	Etanercept wurde nicht in Kombination mit MTX gegeben. Eine MTX-Unverträglichkeit der Patienten und Patientinnen ging aus den Unterlagen nicht hervor.	[266]
Hu 2009	Etanercept 25 mg, s. c. 2 x / Woche (N = 118) MTX (N = 120)	24 Wochen	ACR-N nach 24 Wochen	Etanercept wurde nicht in Kombination mit MTX gegeben. Eine MTX-Unverträglichkeit lag nicht vor, da die Patienten zu MTX randomisiert wurden.	[267]
Kosinski 2002	Etanercept 25 mg, s. c, 2 x / Woche (N = 207) MTX (N = 217)	52 Wochen	nicht definiert	Etanercept wurde nicht in Kombination mit MTX gegeben. Eine MTX-Unverträglichkeit lag nicht vor, da die Patienten zu MTX randomisiert wurden.	[268]

(Fortsetzung)

Tabelle 366: Liste der allein wegen des Zulassungsstatus ausgeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Vergleich (mit Angabe N [randomisiert])	Studien dauer	Primärer Endpunkt	Grund für Nichteinschluss	Zitate
Golimumab					
C0524T12	Golimumab 2 mg/ kg, i. v. (N = 128) Golimumab 2 mg/ kg, i. v. + MTX (N = 129) Golimumab 4 mg/kg, i. v. (N = 129) Golimumab 4 mg/kg, i. v. + MTX (N = 128) Placebo, i. v. (N = 129) jeweils alle 12 Wochen	48 Wochen	ACR 50 nach Woche 14	Dosis, Applikations-intervall und die intra-venöse Gabe lagen außer-halb der Zulassung.	*[269]*
Infliximab					
C0168T14	*MTX (N = 14)* *Infliximab 1 mg/kg+MTX (N = 14)* *Infliximab 1mg/kg (N = 15)* *Infliximab 3 mg/kg+MTX (N = 15)* *Infliximab 3 mg/kg (N = 14)* *Infliximab 10 mg/kg +MTX (N = 14)* *Infliximab 10 mg/kg (N = 15)* *Applikationsintervall Infliximab-Arme: Wochen 0, 2, 6, 10 und 14*	*28 Wochen*	*ACR 20 nach Paulus nach 26 Wochen*	Applikationsintervall: Die Gabe in Woche 10 war außerhalb der Zulassung.	[270]
IM101043[a]	*Abatacept ~10 mg/kg[b]+MTX (N = 156)* *Infliximab 3mg/kg + MTX (N = 165)* *Jeweils an Tag 1, 15, 29, 43, 57, 85, 113, 141, 169, 197, 225, 253, 281, 309, 337*	*12 Monate*	*DAS 28 Änderung gegenüber Baseline am Tag 197*	Applikationsintervall von Infliximab: Die Gabe am Tag 85 war außerhalb der Zulassung.	[129]

(Fortsetzung)

Tabelle 366: Liste der allein wegen des Zulassungsstatus ausgeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Vergleich (mit Angabe N [randomisiert])	Studien dauer	Primärer Endpunkt	Grund für Nichteinschluss	Zitate
Infliximab (Fortsetzung)					
Taylor 2004	Infliximab 5 mg/kg in Woche 0, 2, 6 dann alle 8 Wochen +MTX (N = 12) Placebo+MTX (N = 12)	46 Wochen	vdH Sharp score	Die Dosierung von 5 mg/kg ist laut Fachinformation nur zugelassen, wenn der Patient nach den ersten 12 Wochen auf 3 mg/kg nicht anspricht. Danach kann die Dosis bis auf 7,5 mg/kg alle 8 Wochen gesteigert werden. Diese Situation ging aus der Beschreibung der Studie nicht hervor.	[271]
Rituximab					
ML18238	Rituximab 1 g, i. v. jeweils an Tag 1 und 15 + MTX (N = 52) Rituximab 1g, i. v. jeweils Tag 1 und 15 (N = 52) 2 weitere DMARDs (1 davon sollte MTX sein) (N = 34)	24 Wochen	unklar[c]	Keine Vorbehandlung mit TNF-α-Inhibitoren, die laut Zulassung zwingend ist.	[272]
102-RA-201 (TAME)	*Rituximab 500 mg i. v. jeweils an Tag 1 und 15 mg + MTX + (Etanercept 50 mg/Woche oder Adalimumab 40 mg/alle 2 Wochen) (N = 36)* *Placebo + MTX + (Etanercept oder Adalimumab) (N = 18)*	*56 Wochen*	*Schwerwiegende Infektionen nach 24 Wochen*	Rituximab ist in Kombination mit MTX zugelassen. In dieser Studie wurde Rituximab aber darüber hinaus mit Etanercept bzw. Adalimumab kombiniert.	[273]
Tocilizumab					
MRA012JP	*Tocilizumab 8 mg/kg alle 4 Wochen (N = 158)* *Andere Antirheumatika (N = 148)*	*52 Wochen*	*Sharp erosion score, absolute Änderung gegenüber Baseline nach 52 Wochen*	Tocilizumab wurde nicht durchgehend in Kombination mit MTX gegeben. Eine MTX-Unverträglichkeit der Patienten und Patientinnen ging aus den Unterlagen nicht hervor.	[274]

(Fortsetzung)

Tabelle 366: Liste der allein wegen des Zulassungsstatus ausgeschlossenen Studien (Fortsetzung)

Studie	Vergleich (mit Angabe N [randomisiert])	Studien dauer	Primärer Endpunkt	Grund für Nichteinschluss	Zitate
Tocilizumab (Fortsetzung)					
MRA213JP	*Tocilizumab 8 mg/kg alle 4 Wochen (N = 61)* *MTX (N = 64)*	*24 Wochen*	*ACR 20 nach 24 Wochen*	Tocilizumab wurde nicht in Kombination mit MTX gegeben. Eine MTX-Unverträglichkeit der Patienten und Patientinnen ging aus den Unterlagen nicht hervor.	[275]
WA17824	*Tocilizumab 8 mg/kg alle 4 Wochen (N = 288)* *MTX (N = 284)* *Placebo (N = 101)*	*24 Wochen*	*ACR 20 nach 24 Wochen*	Tocilizumab wurde nicht in Kombination mit MTX gegeben. Eine MTX-Unverträglichkeit der Patienten und Patientinnen ging aus den Unterlagen nicht hervor.	[276]

a: Hier ist nicht die mehrarmige Studie in Gänze ausgeschlossen, sondern ausschließlich der Vergleich mit Infliximab.
b: 500 mg bei < 60 kg Gewicht, 750 mg bei ≥ 60 kg und ≤ 100 kg Gewicht: 1000 mg bei > 100 kg Gewicht
c: Im Rahmen der Fallzahlplanung wurden ACR 50 und Lebensqualität genannt, aber im weiteren Verlauf wiederum der HAQ als primärer Endpunkt beschrieben.

ACR: American College of Rheumatology, DAS: Disease Activity Score, DMARD: Disease-Modifying Antirheumatic Drug, HAQ: Health Assessment Questionnaire, i. v.: intravenous, MTX: Methotrexat, N: Anzahl Patienten und Patientinnen, s. c.: subkutan, SDAI: Simplified Disease Activity Index, SF: Health Survey Short Form, TNF: Tumornekrosefaktor, vdH: van der Heijde

Anhang G – Sensitivitätsanalysen

Adalimumab: DE009 – Analysen inklusive des ausgeschlossenen Studienzentrums

Tabelle 367: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte Gelenke – Sensitivitätsanalyse mit ausgeschlossenem Studienzentrum der Studie DE009 (Adalimumab)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studien-ende MW (SD)**	**Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b, c] **MW (SD)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz**[b, d] **[95 %-KI]; p-Wert**
DE009[e] (ARMADA) (24 Wochen)					
Adalimumab + MTX	67	*27,96 (12,66)*	*13,6 (17,2)*	−14,4 (18,4)	−9,1 [−14,44; −3,76][f]; < 0,001[g]
Placebo + MTX	62	*28,69 (15,17)*	*23,4 (17,8)*	−5,3 (12,1)	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: LOCF-Auswertung der ITT-Population.
c: Negative Änderung bedeutet Verbesserung. Die Ergebnisse aus Studien, in denen positive Änderung als Verbesserung beschrieben wird, sind angepasst (Vorzeichen geändert)
d: Negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Adalimumab + MTX.
e: basierend auf 68 Joint-count
f: eigene Berechnung
g: Diese Angabe fand sich ausschließlich in Vollpublikation [162]
ITT: Intention-to-Treat, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

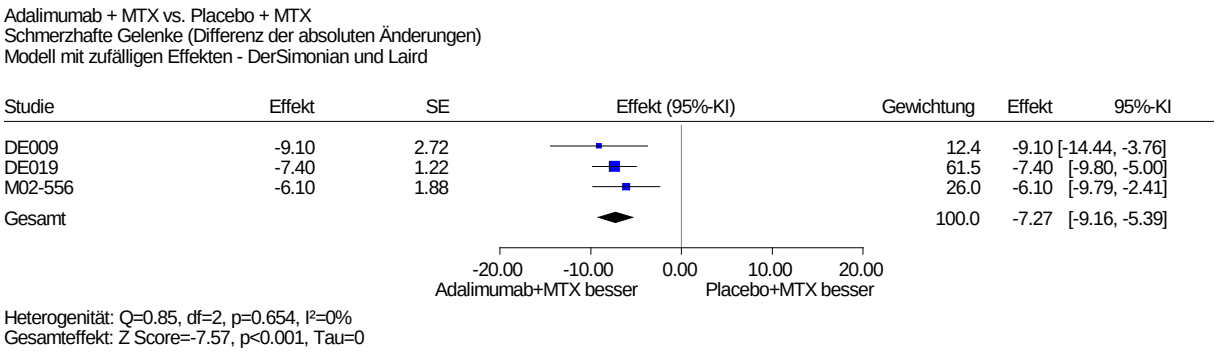


Abbildung 148: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte Gelenke – Sensitivitätsanalyse unter Einschluss des ausgeschlossenen Studienzentrums der Studie DE009 (Adalimumab)

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, SE: Standardfehler, vs: versus

Tabelle 368: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – geschwollene Gelenke – Sensitivitätsanalyse mit ausgeschlossenem Studienzentrum der Studie DE009 (Adalimumab)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studien-ende MW (SD)**	**Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b, c] **MW (SD)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz**[b, d] **[95 %-KI]; p-Wert**
DE009[e] (ARMADA) (24 Wochen)					
Adalimumab + MTX	67	*17,28 (8,61)*	*8,8 (6,4)*	*−10,4 (10,0)*	−7,5 [−11,04; −3,96][f]; < 0,001[g]
Placebo + MTX	62	*16,85 (9,54)*	*13,9 (11,8)*	*−2,9 (10,5)*	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: LOCF-Auswertung der ITT-Population.
c: Negative Änderung bedeutet Verbesserung. Die Ergebnisse aus Studien, in denen positive Änderung als Verbesserung beschrieben wird, sind angepasst (Vorzeichen geändert).
d: Negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Adalimumab + MTX.
e: basierend auf 66 Joint-count
f: eigene Berechnung
g: Diese Angabe fand sich ausschließlich in Vollpublikation [162]
ITT: Intention-to-Treat, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

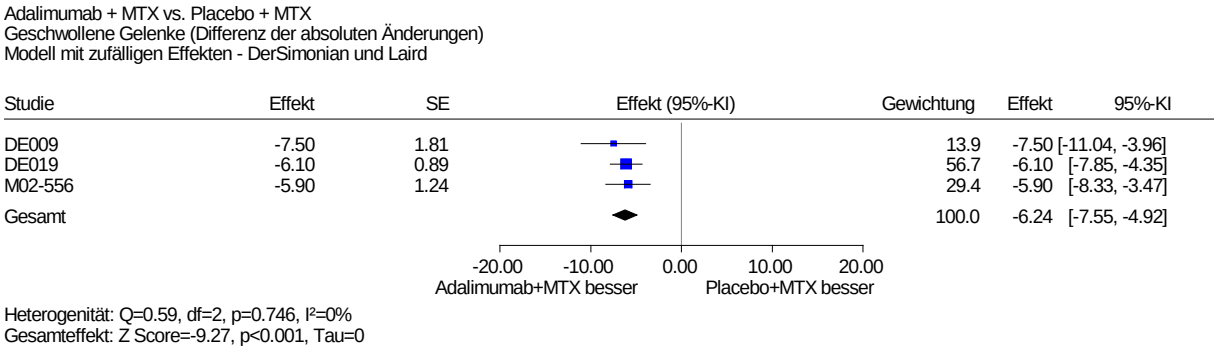


Abbildung 149: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – geschwollene Gelenke – Sensitivitätsanalyse unter Einschluss des ausgeschlossenen Studienzentrums der Studie DE009 (Adalimumab)

KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, SE: Standardfehler, vs: versus

Tabelle 369: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz – VAS 100 mm – Sensitivitätsanalyse mit ausgeschlossenem Studienzentrum der Studie DE009 (Adalimumab)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studien-ende**[b] **MW (SD)**	**Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b, c] **MW (SD)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[b, d]**; p-Wert**
DE009 (ARMADA) (24 Wochen)					
Adalimumab + MTX	*67*	*53,03 (21,97)*	*28,0 (27,2)*	*−25,1 (33,1)*	−16,5 [−26,21; −6,79][e]; k. A.
Placebo + MTX	*62*	*57,19 (21,01)*	*48,6 (26,5)*	*−8,6 (22,5)*	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: Wenn nicht anders angegeben, LOCF-Auswertung der ITT-Population.
c: Negative Änderung bedeutet Verbesserung. Die Ergebnisse aus Studien, in denen positive Änderung als Verbesserung beschrieben wird, sind angepasst (Vorzeichen geändert).
d: Negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Adalimumab + MTX.
e: Konfidenzinterval und Differenz: eigene Berechnung.
ITT: Intention-to-Treat, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, VAS: visuelle Analogskala

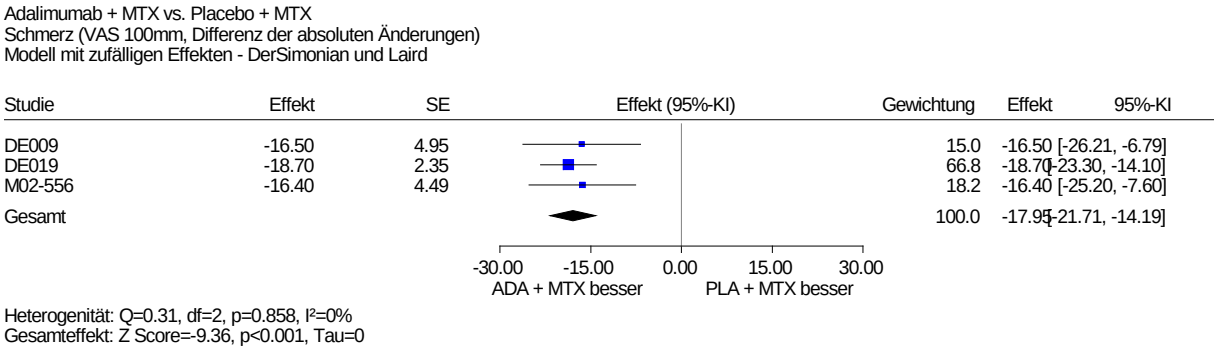


Abbildung 150: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz – Sensitivitätsanalyse unter Einschluss des ausgeschlossenen Studienzentrums der Studie DE009 (Adalimumab)

ADA: Adalimumab, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, PLA: Placebo, SE: Standardfehler, VAS: visuelle Analogskala, vs: versus

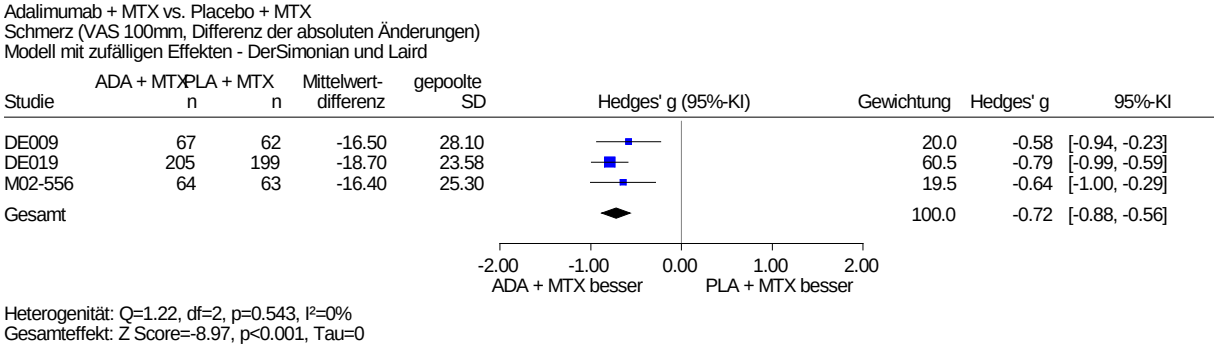


Abbildung 151: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz – Sensitivitätsanalyse unter Einschluss des ausgeschlossenen Studienzentrums der Studie DE009 (Adalimumab)

ADA: Adalimumab, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten in der Auswertung, PLA: Placebo, SD: Standardabweichung, VAS: visuelle Analogskala, vs: versus

Tabelle 370: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten – VAS 100 mm – Sensitivitätsanalyse mit ausgeschlossenem Studienzentrum der Studie DE009 (Adalimumab)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studienbeginn MW (SD)**	**Wert zum Studienende MW (SD)**[b]	**Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b, c] **MW (SD)**	**Gruppen-unterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[b, d]**; p-Wert**
DE009 (ARMADA) (24 Wochen)					
Adalimumab + MTX	67	56,9 (21,1)	*27,1 (26,5)*	−29,7 (31,8)	−25,5 [−43,77; −7,23][e]; <0,001
Placebo + MTX	62	58,0 (23,2)	*49,5 (26,3)*	−8,6 (25,1)	

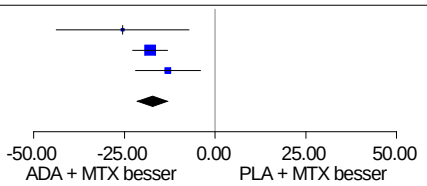
Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: Wenn nicht anders angegeben, LOCF-Auswertung der ITT-Population.
c: Negative Änderung bedeutet Verbesserung. Die Ergebnisse aus Studien, in denen positive Änderung als Verbesserung beschrieben wird, sind angepasst (Vorzeichen geändert)
d: Negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Adalimumab + MTX.
e: Differenz und Konfidenzintervall: eigene Berechnung

ITT: Intention-to-Treat, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, VAS: visuelle Analogskala

Adalimumab + MTX vs. Placebo + MTX
Globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (VAS 100mm, Differenz der absoluten Änderungen)
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	Effekt	SE	Effekt (95%-KI)	Gewichtung	Effekt	95%-KI
DE009	-25.50	9.32		5.0	-25.50	[-43.77, -7.23]
DE019	-17.90	2.42		74.1	-17.90	[-22.65, -13.15]
M02-556	-13.00	4.56		20.9	-13.00	[-21.94, -4.06]
Gesamt				100.0	-17.26	[-21.34, -13.17]



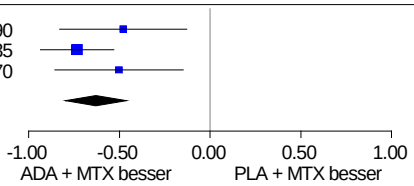
Heterogenität: Q=1.72, df=2, p=0.422, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-8.27, p<0.001, Tau=0

Abbildung 152: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten – Sensitivitätsanalyse unter Einschluss des ausgeschlossenen Studienzentrums der Studie DE009 (Adalimumab)

ADA: Adalimumab, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, PLA: Placebo, SE: Standardfehler, VAS: visuelle Analogskala, vs: versus

Adalimumab + MTX vs. Placebo + MTX
Globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (VAS 100mm, Differenz der absoluten Änderungen)
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	ADA + MTX n	PLA + MTX n	Mittelwert-differenz	gepoolte SD	Hedges' g (95%-KI)	Gewichtung	Hedges' g	95%-KI
DE009	67	62	-25.50	52.90		21.6	-0.48	[-0.83, -0.13]
DE019	205	199	-17.90	24.35		57.1	-0.73	[-0.94, -0.53]
M02-556	64	63	-13.00	25.70		21.3	-0.50	[-0.86, -0.15]
Gesamt						100.0	-0.63	[-0.80, -0.46]



Heterogenität: Q=2.22, df=2, p=0.330, I²=9.7%
Gesamteffekt: Z Score=-7.29, p<0.001, Tau=0.050

Abbildung 153: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten – Sensitivitätsanalyse unter Einschluss des ausgeschlossenen Studienzentrums der Studie DE009 (Adalimumab)

ADA: Adalimumab, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten in der Auswertung, PLA: Placebo, SD: Standardabweichung, VAS: visuelle Analogskala, vs: versus

Tabelle 371: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Fatigue – FACIT-F – Sensitivitätsanalyse mit ausgeschlossenem Studienzentrum der Studie DE009 (Adalimumab)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studien-ende**[b] **MW (SD)**	**Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b, c] **MW (SD)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[b, d]**; p-Wert**
DE009 (ARMADA) (24 Wochen)					
Adalimumab + MTX	*67*	*28,3 (11,3)*	*36,5* (9,3)[e]	8,5 (9,3)[e]	*5,5 [2,2; 8,8];* 0,001
Placebo + MTX	*62*	*28,0 (9,4)*	*31,0* (9,5)[e]	3,0 (9,5)[e]	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: Wenn nicht anders angegeben, LOCF-Auswertung der ITT-Population, Ergebnis aus ANCOVA adjustiert nach Baseline.
c: Positive Änderung bedeutet Verbesserung
d: Positive Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Adalimumab + MTX.
e: SD: eigene Berechnung aus Konfidenzintervall.

ANCOVA: Kovarianzanalyse, FACIT-F: Functional assessment of chronic illness therapy – Fatigue, ITT: Intention-to-Treat, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

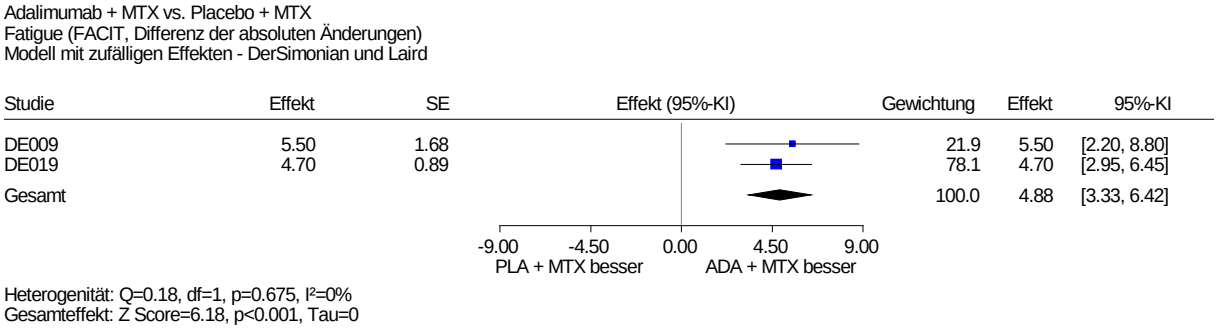


Abbildung 154: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Fatigue – FACIT-F – Sensitivitätsanalyse unter Einschluss des ausgeschlossenen Studienzentrums der Studie DE009 (Adalimumab)

ADA: Adalimumab, FACIT-F: Functional assessment of chronic illness therapy – Fatigue, KI: Konfidenz-intervall, MTX: Methotrexat, PLA: Placebo, SE: Standardfehler, vs: versus

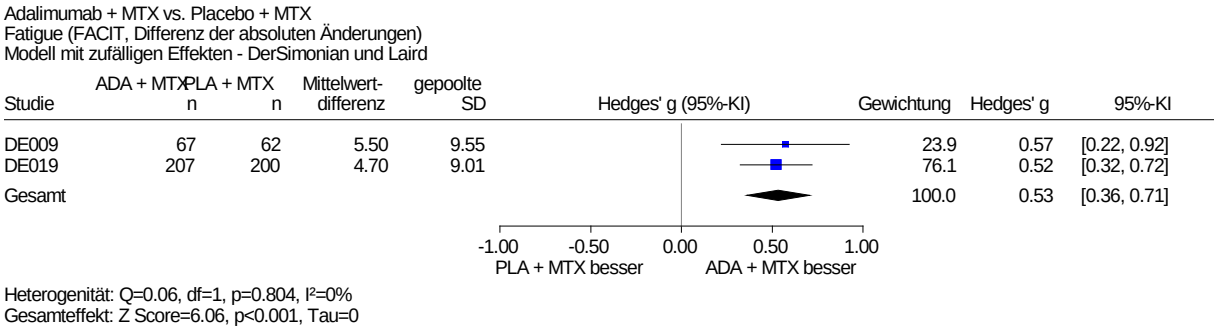


Abbildung 155: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Fatigue – FACIT-F – Sensitivitätsanalyse unter Einschluss des ausgeschlossenen Studienzentrums der Studie DE009 (Adalimumab)

ADA: Adalimumab, FACIT-F: Functional assessment of chronic illness therapy – Fatigue, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten in der Auswertung, PLA: Placebo, SD: Standardabweichung, vs: versus

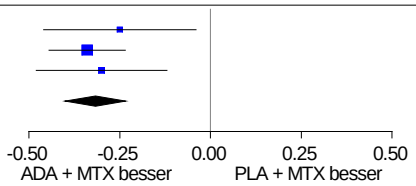
Tabelle 372: Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus – Änderungen – Sensitivitätsanalyse mit ausgeschlossenem Studienzentrum der Studie DE009 (Adalimumab)

Studie **Gruppe**	**Skala**	**N**[a]	**Wert bei Studienbeginn MW (SD)**	**Wert zum Studienende MW (SD)**[b]	**Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b, c] **MW (SD)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[d]**; p-Wert**
DE009 (ARMADA) (24 Wochen)						
Adalimumab + MTX	HAQ-DI	67	1,55 (0,61)	*0,93 (0,71)*	−0,62 (0,63)	−0,25 [−0,46; −0,04][e]; < 0,001[f]
Placebo + MTX		62	1,64 (0,63)	*1,37 (0,76)*	−0,27 (0,57)	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: LOCF-Auswertung der ITT-Population.
c: Negative Änderung bedeutet Verbesserung. Die Ergebnisse aus Studien, in denen positive Änderung als Verbesserung beschrieben wird, sind angepasst (Vorzeichen geändert).
d: Negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Adalimumab + MTX.
e: Differenz der absoluten Änderungen und zugehöriges Konfidenzintervall, eigene Berechnung.
f: p-Wert wurde ausschließlich in Vollpublikation [162] berichtet.
HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index, ITT: Intention-to-Treat, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

Adalimumab + MTX vs. Placebo + MTX
Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI bzw. mKHAQ, Differenz der absoluten Änderungen)
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	Effekt	SE	Effekt (95%-KI)	Gewichtung	Effekt	95%-KI
DE009	-0.25	0.11		15.7	-0.25	[-0.46, -0.04]
DE019	-0.34	0.05		62.9	-0.34	[-0.45, -0.24]
M02-556	-0.30	0.09		21.4	-0.30	[-0.48, -0.12]
Gesamt				100.0	-0.32	[-0.40, -0.23]



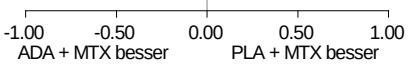
Heterogenität: Q=0.61, df=2, p=0.737, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-7.47, p<0.001, Tau=0

Abbildung 156: Meta-Analyse für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus – HAQ Änderungen – Sensitivitätsanalyse unter Einschluss des ausgeschlossenen Studienzentrums der Studie DE009 (Adalimumab)

ADA: Adalimumab, HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index, KI: Konfidenzintervall, mKHAQ: modified HAQ (koreanische Version), MTX: Methotrexat, PLA: Placebo, SE: Standardfehler, vs: versus

Adalimumab + MTX vs. Placebo + MTX
Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI bzw. mKHAQ, Differenz der absoluten Änderungen)
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	ADA + MTX n	PLA + MTX n	Mittelwert-differenz	gepoolte SD	Hedges' g (95%-KI)	Gewichtung	Hedges' g	95%-KI
DE009	67	62	-0.25	0.61		19.9	-0.41	[-0.76, -0.06]
DE019	206	200	-0.34	0.54		60.9	-0.63	[-0.83, -0.43]
M02-556	64	63	-0.30	0.52		19.2	-0.58	[-0.93, -0.22]
Gesamt						100.0	-0.58	[-0.73, -0.42]



Heterogenität: Q=1.15, df=2, p=0.562, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-7.24, p<0.001, Tau=0

Abbildung 157: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus – HAQ Änderungen – Sensitivitätsanalyse unter Einschluss des ausgeschlossenen Studienzentrums der Studie DE009 (Adalimumab)

ADA: Adalimumab, HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index, KI: Konfidenzintervall, mKHAQ: modified HAQ (koreanische Version), MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten in der Auswertung, PLA: Placebo, SD: Standardabweichung, vs: versus

Tabelle 373: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SF-36 – Sensitivitätsanalyse mit ausgeschlossenem Studienzentrum der Studie DE009 (Adalimumab)

Studie **Subskala** **Intervention**	**N**[a]	**Wert bei Studien-anfang MW (SD)**	**Wert bei Studienende MW [95 %-KI]**[b]	**Absolute Änderung im Vergleich zum Studienanfang [95 %-KI]**[b, c, d]	**Gruppen-unterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[b, d, e]**; p-Wert**
DE009 (ARMADA) (24 Wochen)					
Summenscore „körperliche Gesundheit“					
Adalimumab + MTX	*67*	*28,4 (9,3)*	*37,8 [35,6; 40,1]*	*9,3 [7,0; 11,5]*	*6,5 [3,1; 9,8]* *< 0,001*
Placebo + MTX	*60*	*28,3 (8,8)*	*31,3 [28,9; 33,8]*	*2,8 [0,3; 5,2]*	
Summenscore „psychische Gesundheit“					
Adalimumab + MTX	*67*	*47,4 (10,5)*	*52,2 [50,0; 54,5]*	*5,4 [3,2; 7,7]*	*2,9 [−0,4; 6,2]; 0,087*
Placebo + MTX	*60*	*44,5 (10,8)*	*49,4 [47,0; 51,8]*	*2,6 [0,1; 5,0]*	
Subskala „körperliche Funktionsfähigkeit“					
Adalimumab + MTX	*67*	*35,3 (21,7)*	*53,1 [47,8; 58,3]*	*17,4 [12,1; 22,6]*	*15,8 [8,2; 23,4];* *< 0,001*
Placebo + MTX	*62*	*36,0 (24,8)*	*37,3 [31,8; 42,8]*	*1,6 [−4,0; 7,1]*	
Subskala „körperliche Rollenfunktion“					
Adalimumab + MTX	*67*	*17,9 (29,8)*	*51,2 [41,6; 60,9]*	*31,6 [21,9; 41,3]*	*22,3 [8,1; 36,4]; 0,002*
Placebo + MTX	*61*	*16,0 (27,8)*	*29,0 [18,6; 39,3]*	*9,3 [−1,0; 19,6]*	
Subskala „körperliche Schmerzen“					
Adalimumab + MTX	*67*	*36,7 (14,9)*	*60,9 [55,6; 66,1]*	*25,2 [20,0; 30,5]*	*16,0 [8,4; 23,6];* *< 0,001*
Placebo + MTX	*62*	*34,7 (25,6)*	*44,9 [39,3; 50,4]*	*9,2 [3,7; 14,8]*	
Subskala „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“					
Adalimumab + MTX	*67*	*48,9 (24,4)*	*60,7 [56,8; 64,5]*	*12,3 [8,4; 16,2]*	*7,5 [1,8; 13,3]; 0,010*
Placebo + MTX	*61*	*43,5 (17,6)*	*53,2 [49,0; 57,4]*	*4,9 [0,7; 9,0]*	
Subskala „Vitalität“					
Adalimumab + MTX	*67*	*36,0 (21,4)*	*53,7 [48,4; 59,0]*	*20,2 [14,9; 25,6]*	*14,9 [7,2; 22,6];* *< 0,001*
Placebo + MTX	*62*	*30,8 (18,5)*	*38,8 [33,2; 44,4]*	*5,3 [−0,3; 10,9]*	
Subskala „soziale Funktionsfähigkeit“					
Adalimumab + MTX	*67*	*55,8 (24,4)*	*73,7 [68,4; 78,9]*	*16,0 [10,8; 21,2]*	*9,0 [1,4; 16,7]; 0,020*
Placebo + MTX	*62*	*57,7 (21,5)*	*64,6 [59,1; 70,2]*	*6,9 [1,4; 12,5]*	
Subskala „emotionale Rollenfunktion“					
Adalimumab + MTX	*67*	*53,2 (45,0)*	*75,1 [66,2; 84,0]*	*21,7 [12,8; 30,6]*	*14,7 [1,7; 27,8]; 0,027*
Placebo + MTX	*62*	*45,2 (40,0)*	*60,4 [50,8; 69,9]*	*7,0 [−2,6; 16,5]*	
Subskala „psychisches Wohlbefinden“					
Adalimumab + MTX	*67*	*68,3 (16,9)*	*75,0 [71,5; 78,6]*	*8,8 [5,2; 12,4]*	*5,7 [0,5; 10,9]; 0,032*
Placebo + MTX	*62*	*62,8 (17,8)*	*69,3 [65,6; 73,1]*	*3,1 [−0,7; 6,9]*	

(Fortsetzung)

Tabelle 373: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – SF-36 – Sensitivitätsanalyse mit ausgeschlossenem Studienzentrum der Studie DE009 (Adalimumab (Fortsetzung)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: Wenn nicht anders angegeben, LOCF-Auswertung der ITT-Population
c: Positive Änderung bedeutet Verbesserung
d: Positive Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Adalimumab + MTX.
e: Ergebnis aus ANCOVA, Änderungen adjustiert für Baseline-Werte.
ANCOVA: Kovarianzanalyse, ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, SF: Health Survey Short Form

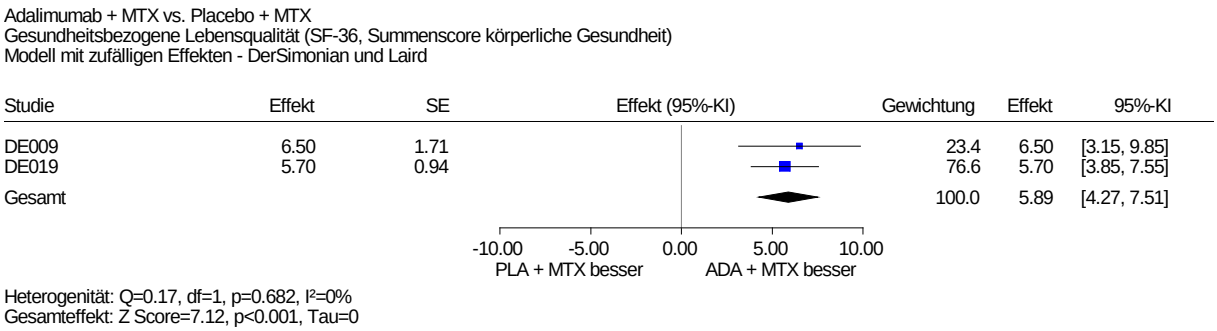


Abbildung 158: Meta-Analyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 – Summenscore körperliche Gesundheit – Sensitivitätsanalyse unter Einschluss des ausgeschlossenen Studienzentrums der Studie DE009 (Adalimumab)

ADA: Adalimumab, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, PLA: Placebo, SE: Standardfehler, SF: Health Survey Short Form, vs: versus

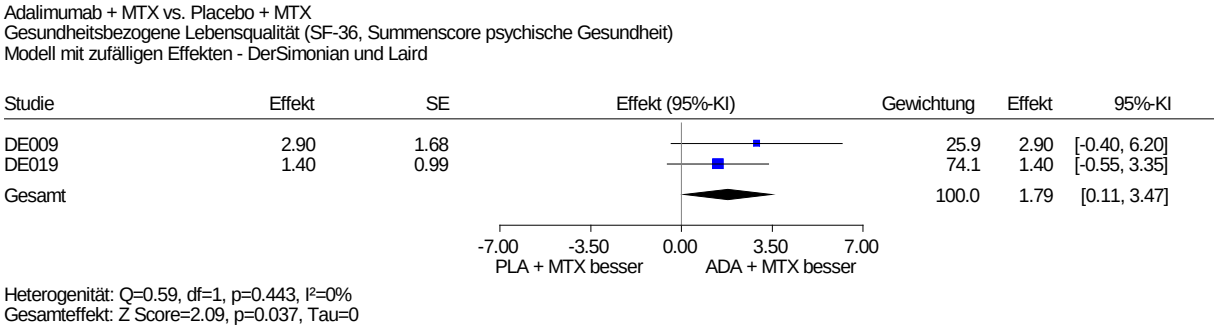
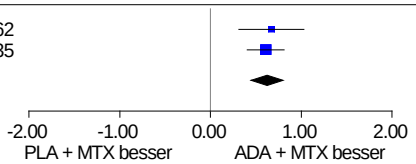


Abbildung 159: Meta-Analyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 – Summenscore psychische Gesundheit – Sensitivitätsanalyse unter Einschluss des ausgeschlossenen Studienzentrums der Studie DE009 (Adalimumab)

ADA: Adalimumab, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, PLA: Placebo, SE: Standardfehler, SF: Health Survey Short Form, vs: versus

Adalimumab + MTX vs. Placebo + MTX
Lebensqualität (SF-36, Summenscore körperliche Gesundheit)
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	ADA + MTX n	PLA + MTX n	Mittelwert-differenz	gepoolte SD	Hedges' g (95%-KI)	Gewichtung	Hedges' g	95%-KI
DE009	67	60	6.50	9.62		24.2	0.67	[0.31, 1.03]
DE019	201	192	5.70	9.35		75.8	0.61	[0.41, 0.81]
Gesamt						100.0	0.62	[0.45, 0.80]



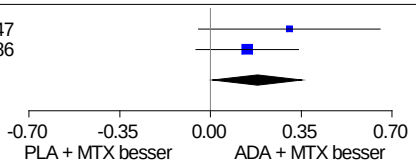
Heterogenität: Q=0.09, df=1, p=0.762, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=6.94, p<0.001, Tau=0

Abbildung 160: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 – Summenscore körperliche Gesundheit – Sensitivitätsanalyse unter Einschluss des ausgeschlossenen Studienzentrums der Studie DE009 (Adalimumab)

ADA: Adalimumab, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten in der Auswertung, PLA: Placebo, SD: Standardabweichung, SF: Health Survey Short Form, vs: versus

Adalimumab + MTX vs. Placebo + MTX
Lebensqualität (SF-36, Summenscore psychische Gesundheit)
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	ADA + MTX n	PLA + MTX n	Mittelwert-differenz	gepoolte SD	Hedges' g (95%-KI)	Gewichtung	Hedges' g	95%-KI
DE009	67	60	2.90	9.47		24.2	0.30	[-0.05, 0.65]
DE019	201	192	1.40	9.86		75.8	0.14	[-0.06, 0.34]
Gesamt						100.0	0.18	[0.01, 0.35]



Heterogenität: Q=0.63, df=1, p=0.429, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=2.06, p=0.040, Tau=0

Abbildung 161: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 – Summenscore psychische Gesundheit – Sensitivitätsanalyse unter Einschluss des ausgeschlossenen Studienzentrums der Studie DE009 (Adalimumab)

ADA: Adalimumab, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten in der Auswertung, PLA: Placebo, SD: Standardabweichung, SF: Health Survey Short Form,vs: versus

Tabelle 374: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – HUI – Sensitivitätsanalyse mit ausgeschlossenem Studienzentrum der Studie DE009 (Adalimumab)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studien-ende MW (SD)**[b]	**Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b, c] **MW (SD)**	**Gruppen-unterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[d]**; p-Wert**
DE009 (ARMADA) (24 Wochen)					
HUI2 Utility Score					
Adalimumab + MTX	*64*	*0,6 (0,2)*	*0,8 (0,2)*	*0,2 (0,2)*	0,2 [0,13; 0,27][e]; k. A.
Placebo + MTX	*56*	*0,6 (0,2)*	*0,7 (0,2)*	*0,0 (0,2)*	
HUI3 Utility Score					
Adalimumab + MTX	*64*	*0,4 (0,2)*	*0,6 (0,3)*	*0,2 (0,3)*	0,2 [0,09; 0,31][e]; k. A.
Placebo + MTX	*56*	*0,4 (0,2)*	*0,4 (0,3)*	*0,0 (0,3)*	
HUI2 Sinneswahrnehmung					
Adalimumab + MTX	*65*	*0,8 (0,2)*	*0,9 (0,1)*	*0,0 (0,2)*	0 [−0,06; 0,06][e]; k. A.
Placebo + MTX	*58*	*0,8 (0,2)*	*0,9 (0,1)*	*0,0 (0,1)*	
HUI2 Mobilität					
Adalimumab + MTX	*66*	*0,9 (0,2)*	*0,9 (0,1)*	*0,0 (0,1)*	0 [−0,04; 0,04][e]; k. A.
Placebo + MTX	*59*	*0,9 (0,1)*	*0,9 (0,1)*	*−0,0 (0,1)*	
HUI2 Kognition					
Adalimumab + MTX	*65*	*0,9 (0,1)*	*0,9 (0,1)*	*0,0 (0,1)*	0 [−0,04; 0,04][e]; k. A.
Placebo + MTX	*57*	*0,9 (0,1)*	*0,9 (0,1)*	*−0,0 (0,1)*	
HUI2 Selbstversorgung					
Adalimumab + MTX	*66*	*0,9 (0,2)*	*1,0 (0,1)*	*0,1 (0,2)*	0,1 [0,03; 0,17][e]; k. A.
Placebo + MTX	*58*	*0,8 (0,2)*	*0,9 (0,2)*	*0,0 (0,2)*	
HUI2 Emotion					
Adalimumab + MTX	*66*	*0,9 (0,2)*	*0,9 (0,1)*	*0,0 (0,1)*	0 [−0,04; 0,04][e]; k. A.
Placebo + MTX	*58*	*0,9 (0,1)*	*0,9 (0,1)*	*−0,0 (0,1)*	
HUI2 Schmerz					
Adalimumab + MTX	*65*	*0,7 (0,3)*	*0,8 (0,2)*	*0,2 (0,2)*	0,2 [0,13; 0,27][e]; k. A.
Placebo + MTX	*58*	*0,7 (0,2)*	*0,7 (0,2)*	*0,0 (0,2)*	
HUI2 Fortpflanzungsfähigkeit					
Adalimumab + MTX	*66*	*1,0 (0,0)*	*1,0 (0,0)*	*0,0 (0,0)*	0,0 [0,00; 0,00][e]; k. A.
Placebo + MTX	*59*	*1,0 (0,0)*	*1,0 (0,0)*	*0,0 (0,0)*	
HUI3 Sehkraft					
Adalimumab + MTX	*65*	*0,9 (0,1)*	*0,9 (0,1)*	*0,0 (0,1)*	0 [−0,04; 0,04][e]; k. A.
Placebo + MTX	*59*	*0,9 (0,1)*	*0,9 (0,1)*	*0,0 (0,1)*	

(Fortsetzung)

Tabelle 374: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – HUI – Sensitivitätsanalyse mit ausgeschlossenem Studienzentrum der Studie DE009 (Adalimumab (Fortsetzung)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studien-ende MW (SD)**[b]	**Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b, c] **MW (SD)**	**Gruppen-unterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[d]**; p-Wert**
HUI3 Hörvermögen					
Adalimumab + MTX	*65*	*1,0 (0,2)*	*1,0 (0,1)*	*0,0 (0,1)*	0 [−0,06; 0,06][e]; k. A.
Placebo + MTX	*58*	*1,0 (0,2)*	*0,9 (0,2)*	*−0,0 (0,2)*	
HUI3 Sprache					
Adalimumab + MTX	*66*	*1,0 (0,1)*	*1,0 (0,1)*	*−0,0 (0,1)*	0 [−0,04; 0,04][e]; k. A.
Placebo + MTX	*58*	*1,0 (0,1)*	*1,0 (0,1)*	*0,0 (0,1)*	
HUI3 Emotion					
Adalimumab + MTX	*66*	*0,9 (0,1)*	*0,9 (0,1)*	*0,0 (0,1)*	0 [−0,06; 0,06][e]; k. A.
Placebo + MTX	*57*	*0,9 (0,2)*	*0,9 (0,2)*	*0,0 (0,2)*	
HUI3 Schmerz					
Adalimumab + MTX	*66*	*0,6 (0,3)*	*0,8 (0,2)*	*0,2 (0,3)*	0,2 [0,10; 0,31][e]; k. A.
Placebo + MTX	*59*	*0,6 (0,2)*	*0,6 (0,3)*	*0,0 (0,3)*	
HUI3 Gang					
Adalimumab + MTX	*66*	*0,8 (0,2)*	*0,9 (0,2)*	*0,1 (0,2)*	0,1 [0,05; 0,15][e]; k. A.
Placebo + MTX	*59*	*0,8 (0,2)*	*0,9 (0,2)*	*0,0 (0,1)*	
HUI3 Fingerfertigkeit					
Adalimumab + MTX	*66*	*0, 7 (0,2)*	*0,9 (0,2)*	*0,2 (0,2)*	0,2 [0,11; 0,29][e]; k. A.
Placebo + MTX	*59*	*0,7 (0,2)*	*0,7 (0,2)*	*0,0 (0,3)*	
HUI3 Kognition					
Adalimumab + MTX	*65*	*0,9 (0,2)*	*0,9 (0,2)*	*0,0 (0,2)*	0 [−0,06; 0,06][e]; k. A.
Placebo + MTX	*57*	*0,9 (0,2)*	*0,9 (0,2)*	*0,0 (0,1)*	

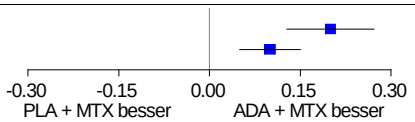
Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: Wenn nicht anders angegeben, LOCF-Auswertung der ITT-Population.
c: Positive Änderung bedeutet Verbesserung
d: Positive Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Adalimumab + MTX.
e: Differenz und Konfidenzintervall: eigene Berechnung

HUI: Health Utility Index, ITT: Intention-to-Treat, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

Adalimumab + MTX vs. Placebo + MTX
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HUI, Summenscore HUI2)
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

Studie	Effekt	SE	Effekt (95%-KI)	Gewichtung	Effekt	95%-KI
DE009	0.20	0.04		46.5	0.20	[0.13, 0.27]
DE019	0.10	0.03		53.5	0.10	[0.05, 0.15]



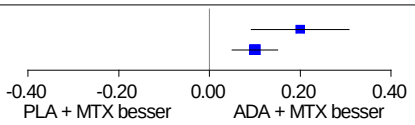
Heterogenität: Q=5.00, df=1, p=0.025, I²=80.0%

Abbildung 162: Meta-Analyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – HUI2 – Sensitivitätsanalyse unter Einschluss des ausgeschlossenen Studienzentrums der Studie DE009 (Adalimumab)

ADA: Adalimumab, HUI: Health Utility Index, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, PLA: Placebo, SE: Standardfehler, vs: versus

Adalimumab + MTX vs. Placebo + MTX
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HUI, Summenscore HUI3)
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

Studie	Effekt	SE	Effekt (95%-KI)	Gewichtung	Effekt	95%-KI
DE009	0.20	0.06		38.1	0.20	[0.09, 0.31]
DE019	0.10	0.03		61.9	0.10	[0.05, 0.15]



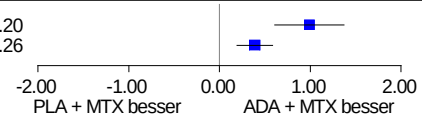
Heterogenität: Q=2.72, df=1, p=0.099, I²=63.2%

Abbildung 163: Meta-Analyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – HUI3 – Sensitivitätsanalyse unter Einschluss des ausgeschlossenen Studienzentrums der Studie DE009 (Adalimumab)

ADA: Adalimumab, HUI: Health Utility Index, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, PLA: Placebo, SE: Standardfehler, vs: versus

Adalimumab + MTX vs. Placebo + MTX
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HUI, Summenscore HUI2)
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

Studie	ADA + MTX n	PLA + MTX n	Mittelwert-differenz	gepoolte SD	Hedges' g (95%-KI)	Gewichtung	Hedges' g	95%-KI
DE009	64	56	0.20	0.20		46.2	0.99	[0.61, 1.37]
DE019	207	200	0.10	0.26		53.8	0.39	[0.19, 0.58]



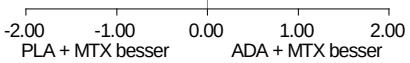
Heterogenität: Q=7.59, df=1, p=0.006, I²=86.8%

Abbildung 164: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – HUI2 – Sensitivitätsanalyse unter Einschluss des ausgeschlossenen Studienzentrums der Studie DE009 (Adalimumab)

ADA: Adalimumab, HUI: Health Utility Index, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten in der Auswertung, PLA: Placebo, SD: Standardabweichung, vs: versus

Adalimumab + MTX vs. Placebo + MTX
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HUI, Summenscore HUI3)
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	ADA + MTX n	PLA + MTX n	Mittelwert-differenz	gepoolte SD	Hedges' g (95%-KI)	Gewichtung	Hedges' g	95%-KI
DE009	64	56	0.20	0.30		33.0	0.66	[0.29, 1.03]
DE019	207	200	0.10	0.26		67.0	0.39	[0.19, 0.58]
Gesamt						100.0	0.48	[0.23, 0.73]



Heterogenität: Q=1.64, df=1, p=0.200, I²=39.2%
Gesamteffekt: Z Score=3.72, p<0.001, Tau=0.121

Abbildung 165: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – HUI3 – Sensitivitätsanalyse unter Einschluss des ausgeschlossenen Studienzentrums der Studie DE009 (Adalimumab)

ADA: Adalimumab, HUI: Health Utility Index, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten in der Auswertung, PLA: Placebo, SD: Standardabweichung, vs: versus

Anhang H – weitere Ergebnispräsentation

Die nachfolgenden Daten gingen nicht in die Nutzenbewertung ein.

Anakinra: Ergebnisse zu Änderungen des zum körperlichen Funktionsstatus

Tabelle 375: Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus – Änderungen (Anakinra)

Studie **Gruppe**	**Skala**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studien-ende MW (SD)**[b]	**Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b, c] **MW (SE)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[d]**; p-Wert**
990145 (52 Wochen)						
Anakinra + MTX	HAQ-DI	*449*	*1,43 (0,60)*	k. A.	*−0,26 (0,03)*	−0,11 [−0,19; −0,03][e]; *0,007*
Placebo + MTX		*450*	*1,38 (0,60)*	k. A.	*−0,15 (0,03)*	
990757 (6 Monate)				Endpunkt nicht untersucht		

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: Auswertung durch gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM), adjustiert nach Zentrum, Baseline-Werten, Studienwoche und Interaktion von Behandlung und Studienwoche.
c: Negative Änderung bedeutet Verbesserung. Die Ergebnisse aus Studien, in denen positive Änderung als Verbesserung beschrieben wird, sind angepasst (Vorzeichen geändert).
d: Negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Anakinra + MTX.
e: Differenz und Konfidenzintervall: eigene Berechnung.

HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, MMRM: Mixed linear model repeated measurements, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler

Certolizumab pegol: LOCF-Ergebnisse

Tabelle 376: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte Gelenke – Sensitivitätsanalyse mit LOCF-Ergebnissen (Certolizumab pegol)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studienende MW (SD)**[b]	**Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b, c] **MW (SE)**	**Gruppen-unterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[b, e]**; p-Wert**
CDP870-027 (RAPID 1)[f] (52 Wochen)					
Certolizumab + MTX	*392*	*30,75 (12,4)*	*11,7 (13,3)*	*−19,5 (0,6)*	*−14,5 [−16,6; −12,4]; < 0,001*
Placebo + MTX	*196*	*29,9 (13,1)*	*25,8 (16,3)*	*−5,0 (0,9)*	
CDP870-050 (RAPID 2)[f] (24 Wochen)					
Certolizumab + MTX	*245*	*30,12 (14,45)*	*12,9 (12,4)*	−17,3 (0,8)	*−13,6 [−15,9; −11,3]*; < 0,001
Placebo + MTX	*127*	*30,41 (13,40)*	*26,7 (15,2)*	−3,8 (1,0)	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: LOCF-Auswertung der ITT-Population
c: Ergebnis aus ANCOVA, adjustiert nach Baseline-Werten und Region.
d: Negative Änderung bedeutet Verbesserung. Die Ergebnisse aus Studien, in denen positive Änderung als Verbesserung beschrieben wird, sind angepasst (Vorzeichen geändert)
e: Negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Certolizumab pegol + MTX.
f: basierend auf 68 Joint-count
ANCOVA: Kovarianzanalyse, ITT: Intention-to-Treat, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler

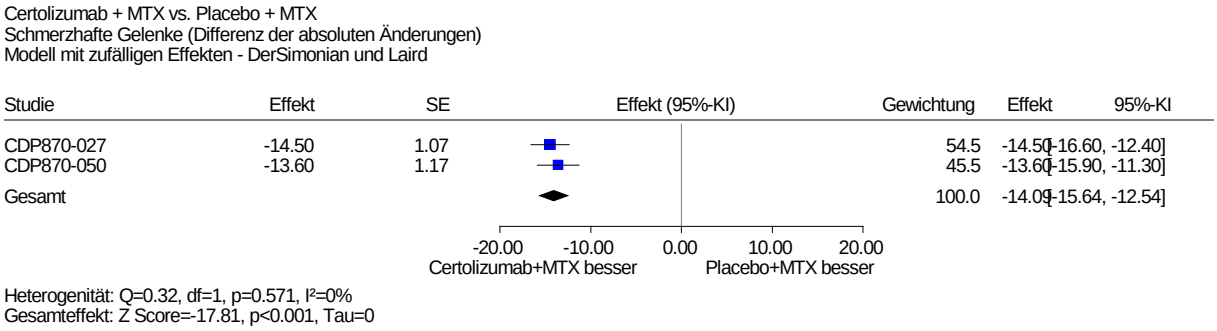


Abbildung 166: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – schmerzhafte Gelenke – Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der Studienergebnisse mit LOCF-Auswertung (Certolizumab pegol)

KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, SE: Standardfehler, vs: versus

Tabelle 377: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – geschwollene Gelenke – Sensitivitätsanalyse mit LOCF-Ergebnissen (Certolizumab pegol)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studienende MW (SD)**	**Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b, c] **MW (SE)**	**Gruppen-unterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[b, c, e]**; p-Wert**
CDP870-027 (RAPID 1)[f] (52 Wochen)					
Certolizumab + MTX	*392*	*21,7 (9,9)*	*7,1 (8,8)*	*−14,7 (0,5)*	*−11,5 [−13,0; −9,9]; < 0,001*
Placebo + MTX	*196*	*21,3 (9,7)*	*18,4 (12,5)*	*−3,2 (0,6)*	
CDP870-050 (RAPID 2)[f] (24 Wochen)					
Certolizumab + MTX	*245*	*20,48 (9,57)*	*6,9 (7,5)*	−13,8 (0,5)	*−11,1 [−12,7; −9,4]*; < 0,001
Placebo + MTX	127	*21,93 (9,73)*	*18,6 (11,7)*	−2,7 (0,7)	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: LOCF-Auswertung der ITT-Population
c: Ergebnis aus ANCOVA, Änderungen adjustiert nach Baseline-Werten und Region.
d: Negative Änderungen bedeutet Verbesserung. Die Ergebnisse aus Studien, in denen positive Änderung als Verbesserung beschrieben wird, sind angepasst (Vorzeichen geändert).
e: Negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Certolizumab pegol + MTX.
f: basierend auf 66 Joint-count
ANCOVA: Kovarianzanalyse, ITT: Intention-to-Treat, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler.

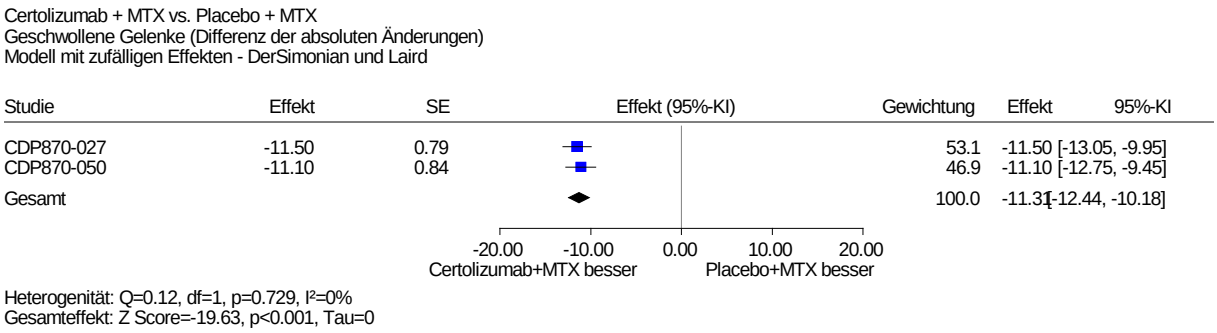


Abbildung 167: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – geschwollene Gelenke – Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der Studienergebnisse mit LOCF-Auswertung (Certolizumab pegol)

KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, SE: Standardfehler, vs: versus

Tabelle 378: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz – VAS 100 mm – Sensitivitätsanalyse mit LOCF-Ergebnissen (Certolizumab pegol)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studienende MW (SD)**[b]	**Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b, c] **MW (SE)**[d]	**Gruppen-unterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[b, e]**; p-Wert**
CDP870-027 (RAPID 1) (52 Wochen)					
Certolizumab + MTX	*392*	*62,05 (20,01)*	*33,0 (24,9)*	*−31,0 (1,2)*	*−22,2 [−26,1; −18,3]; < 0,001*
Placebo + MTX	*196*	*63,61 (19,88)*	*56,1 (24,3)*	*−8,8 (1,6)*	
CDP870-050 (RAPID 2) (24 Wochen)					
Certolizumab + MTX	*245*	*61,84 (19,34)*	*38,3 (21,6)*	−23,7 (1,4)	*−19,0 [−23,4; −14,7]; < 0,001*
Placebo + MTX	*124*	*59,94 (22,20)*	*56,8 (23,2)*	−4,7 (1,9)	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: Ergebnis aus ANCOVA, adjustiert nach Baseline-Werten und Ort des Studienzentrums (geografische Region).
c: Negative Änderung bedeutet Verbesserung. Die Ergebnisse aus Studien, in denen positive Änderung als Verbesserung beschrieben wird, sind angepasst (Vorzeichen geändert).
d: Standardfehler
e: Negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Certolizumab pegol + MTX.
ANCOVA: Kovarianzanalyse, ITT: Intention-to-Treat, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, LOCF: Last Observation Carried Forward, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, VAS: visuelle Analogskala

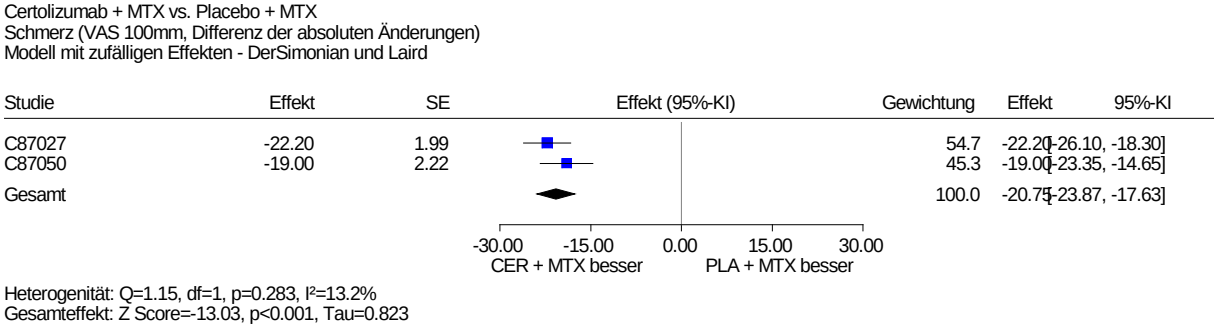
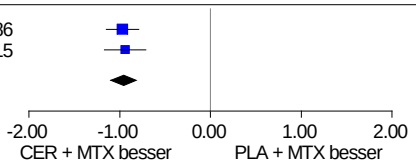


Abbildung 168: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz – VAS 100 mm – Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der Studienergebnisse mit LOCF-Auswertung (Certolizumab pegol)

CER: Certolizumab pegol, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, SE: Standardfehler, PLA: Placebo, VAS: visuelle Analogskala, vs: versus

Certolizumab + MTX vs. Placebo + MTX
Schmerz (VAS 100mm, Differenz der absoluten Änderungen)
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	CER + MTX n	PLA + MTX n	Mittelwert-differenz	gepoolte SD	Gewichtung	Hedges' g	95%-KI
C87027	392	199	-22.20	22.86	61.4	-0.97	[-1.15, -0.79]
C87050	246	124	-19.00	20.15	38.6	-0.94	[-1.17, -0.71]
Gesamt					100.0	-0.96	[-1.10, -0.82]



Heterogenität: Q=0.04, df=1, p=0.844, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-13.36, p<0.001, Tau=0

Abbildung 169: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Schmerz – VAS 100 mm – Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der Studienergebnisse mit LOCF-Auswertung (Certolizumab pegol)

CER: Certolizumab pegol, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten in der Auswertung, SD: Standardabweichung, PLA: Placebo, VAS: visuelle Analogskala, vs: versus

Tabelle 379: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten – VAS 100 mm – Sensitivitätsanalyse mit LOCF-Ergebnissen (Certolizumab pegol)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studienende MW (SD)**[b]	**Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b, c, d] **MW (SD)**	**Gruppen-unterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[b, c, e]**; p-Wert**
CDP870-027 (RAPID 1) (52 Wochen)					
Certolizumab + MTX	*392*	*63,1 (20,3)*	*33,0 (25,6)*	*−31,4 (1,2)*[f]	*−23,1 [−27,1; −19,1]; < 0,001*
Placebo + MTX	*196*	*64,2 (19,6)*	*56,8 (24,8)*	*−8,3 (1,7)*[f]	
CDP870-050 (RAPID 2) (24 Wochen)					
Certolizumab + MTX	246	*62,5 (20,3)*	*38,0 (22,0)*	−24,5 (1,4)[g]	*−20,3 [−24,7; −15,8];* <0,001
Placebo + MTX	124	*59,7 (21,9)*	*57,5 (24,0)*	−4,2 (2,0)[g]	

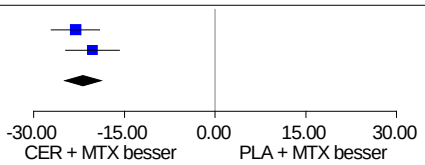
Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: Wenn nicht anders angegeben, LOCF-Auswertung der ITT-Population,
c: Ergebnis aus ANCOVA, adjustiert nach Baseline-Werten und Ort des Studienzentrums (geografische Region)
d: Negative Änderung bedeutet Verbesserung. Die Ergebnisse aus Studien, in denen positive Änderung als Verbesserung beschrieben wird, sind angepasst (Vorzeichen geändert).
e: Negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Certolizumab pegol.
f: Standardfehler
g: nicht adjustierte Werte

ANCOVA: Kovarianzanalyse, ITT: Intention-to-Treat, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, VAS: visuelle Analogskala

Certolizumab + MTX vs. Placebo + MTX
Globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (Differenz der absoluten Änderungen)
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	Effekt	SE	Effekt (95%-KI)	Gewichtung	Effekt	95%-KI
C87027	-23.10	2.04		55.3	-23.10	[-27.10, -19.10]
C87050	-20.30	2.27		44.7	-20.30	[-24.75, -15.85]
Gesamt				100.0	-21.85	[-24.82, -18.87]



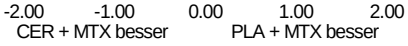
Heterogenität: Q=0.84, df=1, p=0.359, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-14.39, p<0.001, Tau=0

Abbildung 170: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten – VAS 100 mm – Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der Studienergebnisse mit LOCF-Auswertung (Certolizumab pegol)

CER: Certolizumab pegol, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, SE: Standardfehler, PLA: Placebo, VAS: visuelle Analogskala, vs: versus

Certolizumab + MTX vs. Placebo + MTX
Globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten (VAS 100mm, Differenz der absoluten Änderungen)
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

Studie	CER + MTX n	PLA + MTX n	Mittelwert-differenz	gepoolte SD	Hedges' g (95%-KI)	Gewichtung	Hedges' g	95%-KI
C87027	392	196	-23.10	23.33		61.3	-0.99	[-1.17, -0.81]
C87050	246	124	-20.30	20.61		38.7	-0.98	[-1.21, -0.76]
Gesamt						100.0	-0.99	[-1.13, -0.85]



Heterogenität: Q=0.00, df=1, p=0.966, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-13.67, p<0.001, Tau=0

Abbildung 171: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten – VAS 100 mm – Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der Studienergebnisse mit LOCF-Auswertung (Certolizumab pegol)

CER: Certolizumab pegol, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten in der Auswertung, SD: Standardabweichung, PLA: Placebo, VAS: visuelle Analogskala, vs: versus

Tabelle 380: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Dauer der Morgensteifigkeit in Stunden – Sensitivitätsanalyse mit LOCF-Ergebnissen (Certolizumab pegol)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studien-ende**[b] **MW (SD)**	**Absolute Änderung verglichen zu Studien-beginn**[b, c] **MW (SD)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[b, d]**; p-Wert**
CDP870-027 (RAPID 1) (52 Wochen)					
Certolizumab	*392*	*2,68 (3,92)*	*1,10 (3,12)*	*−1,52*[e] *(0,12)*[f]	*−0,80 [−1,19; −0,42]*[e]*; < 0,001*
Placebo	*196*	*2,85 (3,93)*	*1,95 (2,90)*	*−0,72*[e] *(0,16)*[f]	
CDP870-050 (RAPID 2) (24 Wochen)					
Certolizumab	*245*	*2,56 (2,88)*	*0,97 (2,47)*	*−1,47*[e] *(0,15)*[f]	*−1,40 [−1,87; −0,93]*[e]*; < 0,001*
Placebo	*126*	*3,29 (4,28)*	*2,62 (4,09)*	*−0,07*[e] *(0,21)*[f]	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: Wenn nicht anders angegeben, LOCF-Auswertung der ITT-Population.
c: Negative Änderung bedeutet Verbesserung. Die Ergebnisse aus Studien, in denen positive Änderung als Verbesserung beschrieben wird, sind angepasst (Vorzeichen geändert).
d: Negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Certolizumab pegol.
e: Ergebnis aus ANCOVA, Änderungen adjustiert nach Baseline-Werten und Ort des Studienzentrums (geografischer Region).
f: Standardfehler.
ANCOVA: Kovarianzanalyse, ITT: Intention-to-Treat, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung

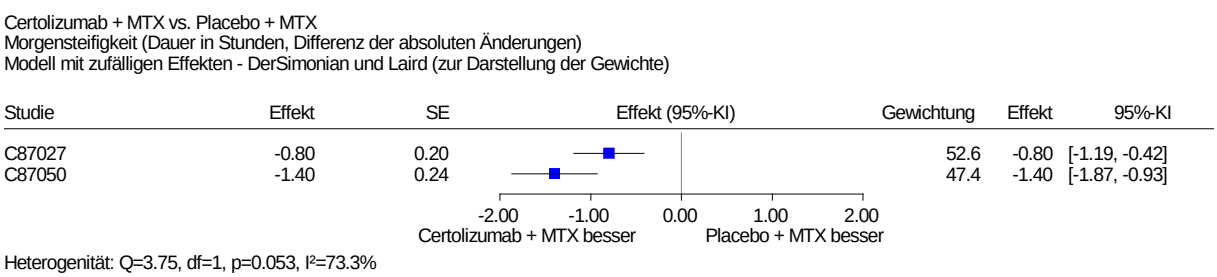


Abbildung 172: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Morgensteifigkeit – Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der Studienergebnisse mit LOCF-Auswertung (Certolizumab pegol)

KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, SE: Standardfehler, vs: versus

Tabelle 381: Ergebnisse zur Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Fatigue – FAS – Sensitivitätsanalyse mit LOCF-Ergebnissen (Certolizumab pegol)

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studien-ende MW (SD)**	**Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b, c] **MW (SE)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[b, d]**; p-Wert**
CDP870-027 (RAPID 1) (52 Wochen)					
Certolizumab	*391*	6,4 (2,0)	*3,9 (2,4)*	−2,6 (0,1)	*−1,7 [−2,1; −1,3]; < 0,001*
Placebo	*196*	6,7 (2,0)	*5,8 (2,4)*	−0,8 (0,2)	
CDP870-050 (RAPID 2) (24 Wochen)					
Certolizumab	*244*	*6,7 (1,9)*	*4,6 (2,1)*	*−2,0 (0,1)*	*−1,5 [−1,9; −1,1]; < 0,001*
Placebo	*126*	*6,5 (1,8)*	*6,0 (2,2)*	*−0,5 (0,2)*	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: LOCF-Auswertung der ITT-Population, Ergebnis aus ANCOVA adjustiert nach Baseline-Werten und Ort des Studienzentrums (geografische Region).
c: Negative Änderung bedeutet Verbesserung
d: Negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Certolizumab pegol.

ANCOVA: Kovarianzanalyse, FAS: Fatigue Assessment Scale, ITT: Intention-to-Treat, KI: Konfidenz-intervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, SE:Standardfehler

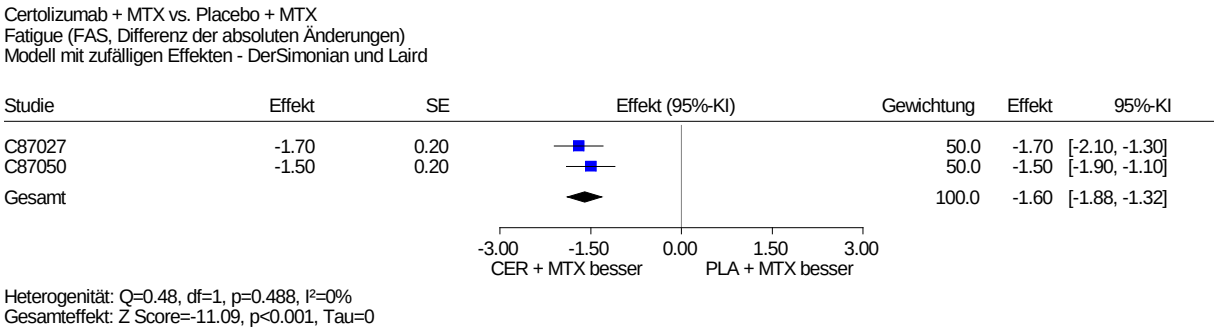


Abbildung 173: Meta-Analyse für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Fatigue – FAS – Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der Studienergebnisse mit LOCF-Auswertung (Certolizumab pegol)

CER: Certolizumab pegol, FAS: Fatigue Assessment Scale, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, PLA: Placebo, SE: Standardfehler, vs: versus

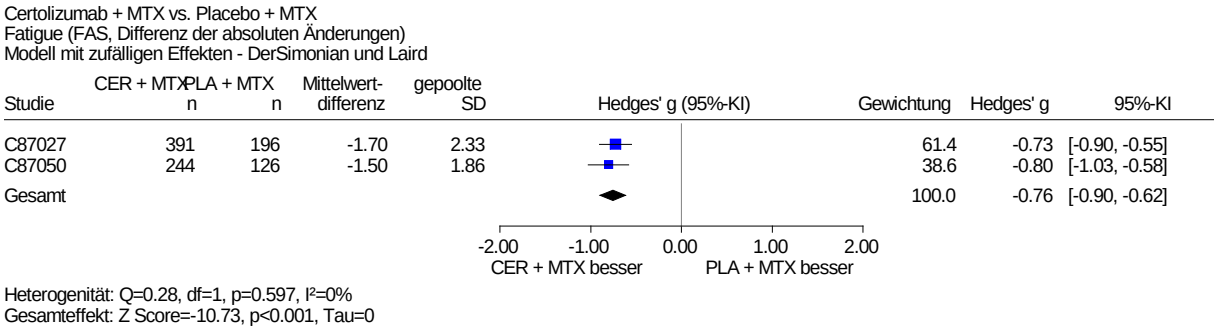


Abbildung 174: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt Symptomatik der rheumatoiden Arthritis – Fatigue – FAS – Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der Studienergebnisse mit LOCF-Auswertung (Certolizumab pegol)

CER: Certolizumab pegol, FAS: Fatigue Assessment Scale, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, n: Anzahl Patienten in der Auswertung, MTX: Methotrexat, PLA: Placebo, SD: Standardabweichung, vs: versus

Tabelle 382: Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus – Änderungen – Sensitivitätsanalyse mit LOCF-Ergebnissen (Certolizumab pegol)

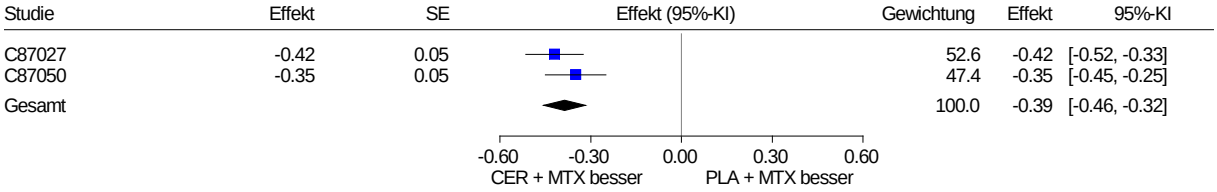
Studie **Gruppe**	**Skala**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studien-ende MW (SD)**[b]	**Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b, c] **MW (SE)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[b, d]**; p-Wert**
CDP870-027 (RAPID 1) (52 Wochen)						
Certolizumab	HAQ-DI	*391*	*1,65 (0,61)*	*1,08 (0,71)*	−0,60 *(0,03)*	*−0,42 [−0,52; −0,33]; < 0,001*
Placebo		*196*	*1,69 (0,61)*	*1,53 (0,68)*	−0,18 *(0,04)*	
CDP870-050 (RAPID 2) (24 Wochen)						
Certolizumab	HAQ-DI	*245*	*1,63 (0,58)*	*1,11 (0,62)*	−0,50 (0,03)	*−0,35 [−0,46; −0,26]; < 0,001*
Placebo		*125*	*1,57 (0,62)*	*1,42 (0,64)*	−0,14 (0,04)	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.

a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: LOCF-Auswertung der ITT-Population, Ergebnis aus ANCOVA, adjustiert nach Baseline-Werten und Ort des Studienzentrums (geografische Region).
c: Negative Änderung bedeutet Verbesserung. Die Ergebnisse aus Studien, in denen positive Änderung als Verbesserung beschrieben wird, sind angepasst (Vorzeichen geändert).
d: Negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Certolizumab pegol.

ANCOVA: Kovarianzanalyse, HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index, ITT: Intention-to-Treat, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler

Certolizumab + MTX vs. Placebo + MTX
Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI, Differenz der absoluten Änderungen)
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

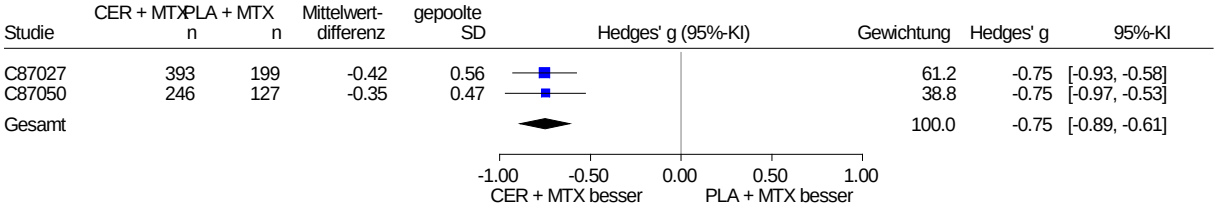


Heterogenität: Q=0.99, df=1, p=0.320, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-11.01, p<0.001, Tau=0

Abbildung 175: Meta-Analyse für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus – HAQ Änderungen – Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der Studienergebnisse mit LOCF-Auswertung (Certolizumab pegol)

CER: Certolizumab pegol, HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, PLA: Placebo, SE: Standardfehler, vs: versus

Certolizumab + MTX vs. Placebo + MTX
Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI, Differenz der absoluten Änderungen)
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: Q=0.00, df=1, p=0.973, I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-10.70, p<0.001, Tau=0

Abbildung 176: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus – HAQ Änderungen – Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der Studienergebnisse mit LOCF-Auswertung (Certolizumab pegol)

CER: Certolizumab pegol, HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, n: Anzahl Patienten in der Auswertung, MTX: Methotrexat, PLA: Placebo, SD: Standardabweichung, vs: versus

Tabelle 383: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: SF-36 (Certolizumab pegol) – Sensitivitätsanalyse mit LOCF-Ergebnissen (Certolizumab pegol)

Studie **Subskala** **Intervention**	**N**[a]	**Wert bei Studien-anfang MW (SD)**	**Wert bei Studienende MW (SD)**[b]	**Absolute Änderung im Vergleich zum Studienanfang (SE)**[c, d]	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[e]**; p-Wert**
CDP870-027 (RAPID 1) (52 Wochen)					
Summenscore „körperliche Gesundheit“					
Certolizumab	*343*	30,9 (6,5)	*38,12 (9,48)*	*7,79 (0,44)*	*6,06 [4,63; 7,50];* < 0,001
Placebo	*168*	30,5 (5,8)	*31,50 (7,36)*	*1,73 (0,61)*	
Summenscore „psychische Gesundheit“					
Certolizumab	*343*	40,0 (11,2)	*45,83 (11,38)*	*6,35 (0,56)*	*4,30 [2,45; 6,15];* < 0,001
Placebo	*168*	38,6 (11,4)	*41,07 (10,78)*	*2,05 (0,79)*	
Subskala „körperliche Funktionsfähigkeit“					
Certolizumab	*349*	33,4 (21,4)	*49,29 (26,89)*	*16,71 (1,18)*	*15,04 [11,17; 18,90];* < 0,001
Placebo	*174*	32,0 (20,1)	*33,08 (22,26)*	*1,67 (1,64)*	
Subskala „körperliche Rollenfunktion“					
Certolizumab	*348*	13,3 (23,7)	*37,66 (40,33)*	*26,93 (2,06)*	*18,88 [12,13; 25,62];* < 0,001
Placebo	*173*	11,2 (20,8)	*17,33 (30,20)*	*8,06 (2,87)*	
Subskala „körperliche Schmerzen“					
Certolizumab	*350*	30,6 (15,3)	*51,95 (22,79)*	*23,49 (1,14)*	*16,65 [12,92; 20,38];* < 0,001
Placebo	*173*	28,5 (14,7)	*33,95 (20,08)*	*6,84 (1,59)*	
Subskala „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“					
Certolizumab	*346*	35,3 (16,5)	*47,49 (20,33)*	*12,97 (0,91)*	*9,86 [6,88; 12,84];* < 0,001
Placebo	*170*	34,9 (15,6)	*36,86 (16,61)*	*3,11 (1,27)*	
Subskala „Vitalität“					
Certolizumab	*350*	35,8 (18,0)	*50,73 (21,66)*	*15,12 (1,04)*	*10,65 [7,23; 14,07];* < 0,001
Placebo	*174*	32,9 (17,4)	*38,36 (20,01)*	*4,47 (1,45)*	
Subskala „soziale Funktionsfähigkeit“					
Certolizumab	*350*	50,9 (23,8)	*67,17 (25,87)*	*18,49 (1,30)*	*15,32 [11,06; 19,58];* < 0,001
Placebo	*174*	46,6 (25,2)	*50,57 (25,35)*	*3,17 (1,81)*	
Subskala „emotionale Rollenfunktion“					
Certolizumab	*348*	32,44 (39,1)	*52,75 (43,02)*	*23,86 (2,25)*	*16,72 [9,37; 24,06];* < 0,001
Placebo	*173*	30,9 (38,7)	*35,70 (40,58)*	*7,14 (3,12)*	
Subskala „psychisches Wohlbefinden“					
Certolizumab	*350*	53,8 (20,1)	*64,33 (20,37)*	*10,65 (0,97)*	*7,68 [4,50; 10,87];* < 0,001
Placebo	*174*	52,2 (21,2)	*55,76 (21,12)*	*2,97 (1,36)*	

(Fortsetzung)

Tabelle 383: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: SF-36 (Certolizumab pegol) – Sensitivitätsanalyse mit LOCF-Ergebnissen (Certolizumab pegol) (Fortsetzung)

Studie **Subskala** **Intervention**	**N**[a]	**Wert bei Studien-anfang MW (SD)**	**Wert bei Studienende MW (SD)**[b]	**Absolute Änderung im Vergleich zum Studienanfang (SE)**[c, d]	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[e]**; p-Wert**
CDP870-050 (RAPID 2) (24 Wochen)					
Summenscore „körperliche Gesundheit“					
Certolizumab	*222*	*30,59 (5,93)*	*35,94 (8,16)*	*5,23 (0,53)*	*4,30 [2,69; 5,92]; < 0,001*
Placebo	*113*	*31,07 (6,73)*	*32,03 (7,15)*	*0,93 (0,71)*	
Summenscore „psychische Gesundheit“					
Certolizumab	*222*	*38,62 (10,88)*	*44,72 (10,91)*	*6,05 (0,69)*	*4,43 [2,33; 6,52]; < 0,001*
Placebo	*113*	*40,09 (11,40)*	*40,92 (10,85)*	*1,63 (0,92)*	
Subskala „körperliche Funktionsfähigkeit“					
Certolizumab	*230*	*30,50 (20,01)*	*43,47 (23,03)*	*12,09 (1,42)*	*11,48 [7,10; 15,87]; < 0,001*
Placebo	*115*	*34,50 (21,39)*	*34,26 (20,42)*	*0,61 (1,93)*	
Subskala „körperliche Rollenfunktion“					
Certolizumab	*228*	*12,30 (24,37)*	*18,16 (31,08)*	*18,82 (2,53)*	*13,71 [5,93; 21,48]; < 0,001*
Placebo	*115*	*16,80 (27,82)*	*31,51 (36,67)*	*5,12 (3,41)*	
Subskala „körperliche Schmerzen“					
Certolizumab	*230*	*29,22 (14,30)*	*46,55 (19,37)*	*17,27 (1,29)*	*11,57 [7,59; 15,55]; < 0,001*
Placebo	*115*	*30,82 (16,88)*	*35,78 (18,59)*	*5,70 (1,75)*	
Subskala „allgemeine Gesundheitswahrnehmung“					
Certolizumab	*227*	*34,72 (15,47)*	*45,00 (17,46)*	*11,16 (1,13)*	*7,74 [4,29; 11,19]; < 0,001*
Placebo	*115*	*34,42 (15,79)*	*37,14 (17,04)*	*3,43 (1,52)*	
Subskala „Vitalität“					
Certolizumab	*230*	*36,00 (17,66)*	*48,99 (18,70)*	*11,80 (1,16)*	*9,75 [6,21; 13,30]; < 0,001*
Placebo	*116*	*36,90 (18,67)*	*39,44 (19,05)*	*2,05 (1,56)*	
Subskala „soziale Funktionsfähigkeit“					
Certolizumab	*230*	*46,24 (23,00)*	*62,23 (23,23)*	*14,61 (1,50)*	*10,73 [6,11; 15,34]; < 0,001*
Placebo	*116*	*48,81 (25,02)*	*51,92 (22,24)*	*3,88 (2,03)*	
Subskala „emotionale Rollenfunktion“					
Certolizumab	*225*	*27,08 (39,32)*	*47,97 (44,64)*	*20,48 (2,94)*	*16,32 [7,33; 25,31]; < 0,001*
Placebo	*116*	*37,96 (41,61)*	*35,90 (41,79)*	*4,15 (3,94)*	
Subskala „psychisches Wohlbefinden“					
Certolizumab	*230*	*52,09 (18,08)*	*62,02 (17,10)*	*10,63 (1,08)*	*6,55 [3,24; 9,86]; < 0,001*
Placebo	*116*	*53,48 (19,33)*	*55,8 (18,47)*	*4,07 (1,45)*	

(Fortsetzung)

Tabelle 383: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: SF-36 (Certolizumab pegol) – Sensitivitätsanalyse mit LOCF-Ergebnissen (Certolizumab pegol) (Fortsetzung)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: Wenn nicht anders angegeben, LOCF-Auswertung der ITT-Population
c: Positive Änderung bedeutet Verbesserung
d: Ergebnis aus ANCOVA, Änderungen adjustiert für Baseline-Werte und Region.
e: Positive Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Certolizumab pegol.
ANCOVA: Kovarianzanalyse, ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, SE: Standardfehler, SF: Health Survey Short Form

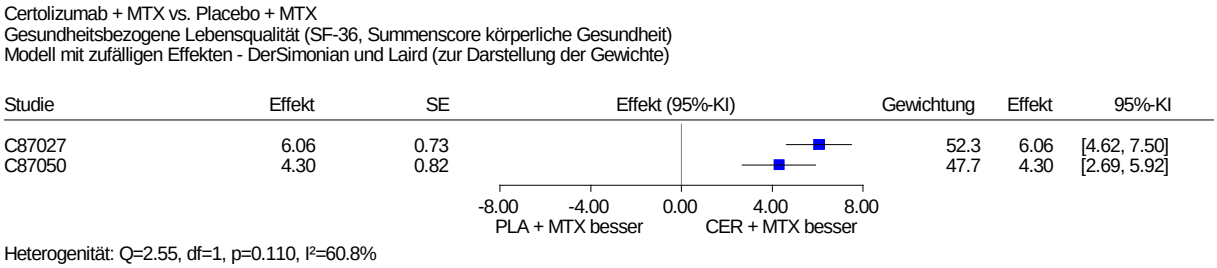


Abbildung 177: Meta-Analyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 – Summenscore körperliche Gesundheit – Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der Studienergebnisse mit LOCF-Auswertung (Certolizumab pegol)

CER: Certolizumab pegol, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, PLA: Placebo, SE: Standardfehler, SF: Health Survey Short Form, vs: versus

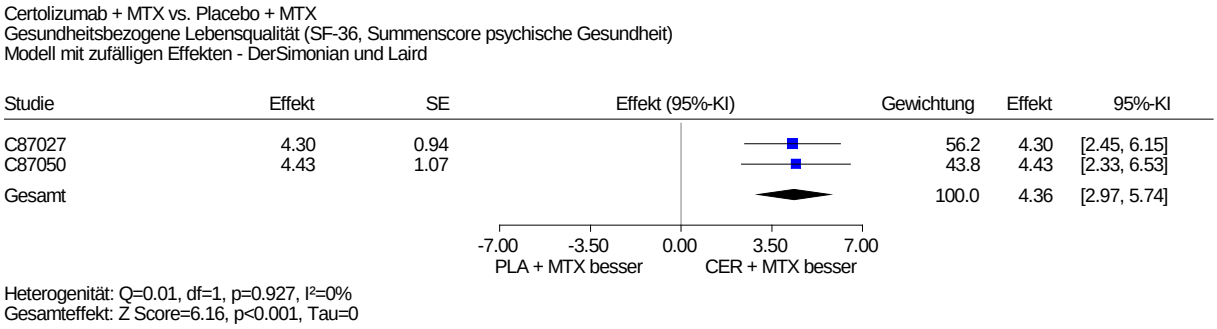


Abbildung 178: Meta-Analyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 – Summenscore psychische Gesundheit – Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der Studienergebnisse mit LOCF-Auswertung (Certolizumab pegol)

CER: Certolizumab pegol, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, PLA: Placebo, SE: Standardfehler, SF: Health Survey Short Form, vs: versus

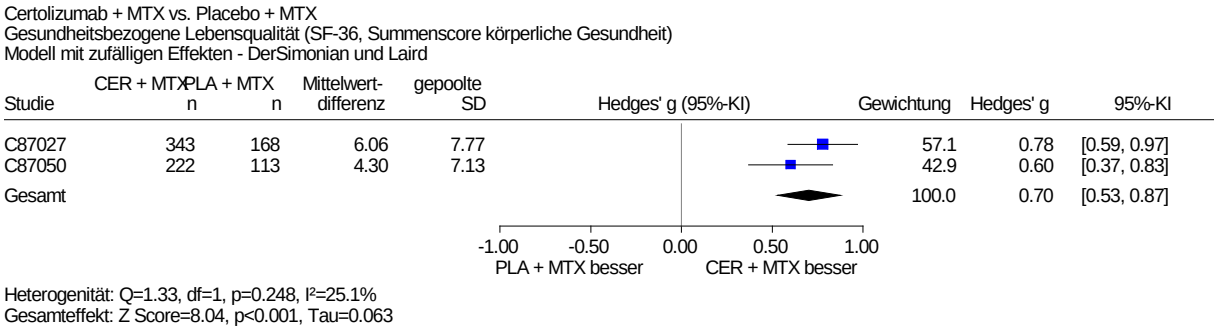


Abbildung 179: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 – Summenscore körperliche Gesundheit – Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der Studienergebnisse mit LOCF-Auswertung (Certolizumab pegol)

CER: Certolizumab pegol, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten in der Auswertung, PLA: Placebo, SD: Standardabweichung, SF: Health Survey Short Form, vs: versus

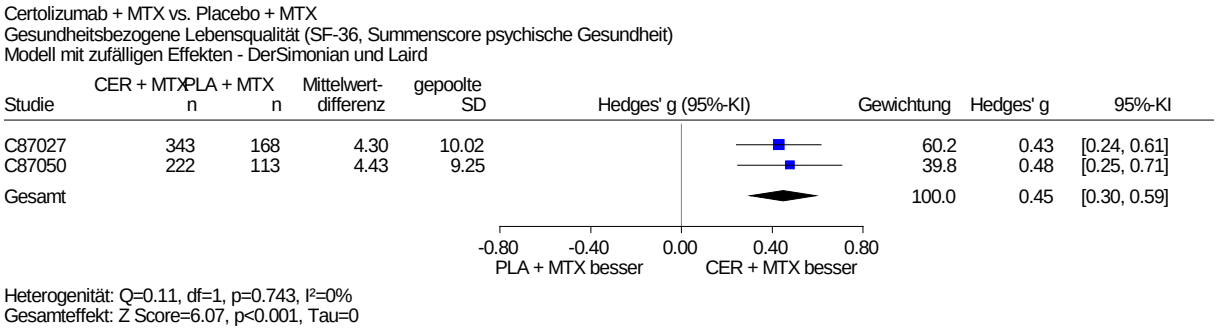


Abbildung 180: Meta-Analyse zur Relevanzbewertung für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität – SF-36 – Summenscore psychische Gesundheit – Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der Studienergebnisse mit LOCF-Auswertung (Certolizumab pegol)

CER: Certolizumab pegol, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, n: Anzahl Patienten in der Auswertung, PLA: Placebo, SD: Standardabweichung, SF: Health Survey Short Form, vs: versus

Certolizumab pegol: Ergebnisse zu EQ-5D-Dimensionen

Tabelle 384: EQ-5D-Dimensionen (Certolizumab pegol)

Studie **Dimension** **Intervention**	**N**[a]	**Anzahl Patienten, die mit „Ja“ geantwortet haben n (%)**[b, c]					
		Keine Probleme		**Einige Probleme**		**Starke Probleme**	
		Studien-anfang	**Studien-ende**	**Studien-anfang**	**Studien-ende**	**Studien-anfang**	**Studien-ende**
CDP870-027 (RAPID 1)[d] (52 Wochen)							
Beweglichkeit / Mobilität							
Certolizumab	252[e]	*19 (7,2)*	*73 (29,0)*	*245 (92,8)*	*178 (70,6)*	*0 (0)*	*1 (0,4)*
Placebo	126[e]	*16 (12,2)*	*18 (14,3)*	*115 (87,8)*	*107 (84,9)*	*0 (0)*	*1 (0,8)*
Für sich selbst sorgen							
Certolizumab	252[e]	*42 (15,9)*	*103 (40,9)*	*218 (82,6)*	*145 (57,5)*	*4 (1,5)*	*4 (1,6)*
Placebo	126[e]	*25 (19,1)*	*30 (23,8)*	*104 (79,4)*	*92 (73,0)*	*2 (1,5)*	*4 (3,2)*
Alltägliche Tätigkeiten							
Certolizumab	252[e]	*15 (5,7)*	*49 (19,4)*	*225 (85,2)*	*192 (76,2)*	*24 (9,1)*	*11 (4,4)*
Placebo	126[e]	*9 (6,9)*	*12 (9,5)*	*106 (80,9)*	*100 (79,4)*	*16 (12,2)*	*14 (11,1)*
Schmerzen / körperliche Beschwerden							
Certolizumab	252[e]	*1 (0,4)*	*28 (11,1)*	*202 (76,5)*	*209 (82,9)*	*61 (23,1)*	*15 (6,0)*
Placebo	126[e]	*0 (0)*	*5 (4,0)*	*95 (72,5)*	*92 (73,0)*	*36 (27,5)*	*29 (23,0)*
Angst / Niedergeschlagenheit							
Certolizumab	252[e]	*76 (28,8)*	*111 (44,0)*	*173 (65,5)*	*134 (53,2)*	*15 (5,7)*	*7 (2,8)*
Placebo	126[e]	*41 (31,3)*	*43 (34,1)*	*78 (59,5)*	*71 (56,3)*	*12 (9,2)*	*12 (9,5)*
CDP870-050 (RAPID 2)[f] (24 Wochen)							
Beweglichkeit / Mobilität							
Certolizumab	205[e]	*10 (4,6)*	*55 (26,8)*	*206 (95,4)*	*149 (72,7)*	*0 (0)*	*1 (0,5)*
Placebo	104[e]	*11 (9,7)*	*14 (13,5)*	*101 (89,4)*	*90 (86,5)*	*1 (0,9)*	*0 (0)*
Für sich selbst sorgen							
Certolizumab	205[e]	*22 (10,2)*	*78 (38,0)*	*189 (87,5)*	*125 (61,0)*	*5 (2,3)*	*2 (1,0)*
Placebo	104[e]	*20 (17,7)*	*25 (24,0)*	*92 (81,4)*	*75 (72,1)*	*1 (0,9)*	*4 (3,8)*
Alltägliche Tätigkeiten							
Certolizumab	205[e]	*11 (5,1)*	*36 (17,6)*	*184 (85,6)*	*164 (80,0)*	*20 (9,3)*	*5 (2,4)*
Placebo	104[e]	*8 (7,1)*	*8 (7,7)*	*95 (84,1)*	*80 (76,9)*	*10 (8,8)*	*16 (15,4)*
Schmerzen / körperliche Beschwerden							
Certolizumab	205[e]	*1 (0,5)*	*20 (9,8)*	*156 (72,2)*	*171 (83,4)*	*59 (27,3)*	*14 (6,8)*
Placebo	104[e]	*0 (0)*	*3 (2,9)*	*88 (77,9)*	*77 (74,0)*	*25 (22,1)*	*24 (23,1)*
Angst / Niedergeschlagenheit							
Certolizumab	205[e]	*50 (23,3)*	*74 (36,1)*	*149 (69,3)*	*124 (60,5)*	*16 (7,4)*	*7 (3,4)*
Placebo	104[e]	*26 (23,0)*	*26 (25,0)*	*75 (66,4)*	*68 (65,4)*	*12 (10,6)*	*10 (9,6)*

(Fortsetzung)

Tabelle 384: EQ-5D-Dimensionen (Certolizumab pegol) (Fortsetzung)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: Prozentangaben beziehen sich auf die Zahl aller Patienten, die die Frage beantwortet haben.
c: LOCF-Auswertung der ITT-Population
d: Der Fragebogen wurde ausschließlich bei europäischen Patienten angewendet (randomisiert: Certolizumab pegol: n = 268, Placebo: n = 135 [eigene Berechnung aus Angaben zur Anzahl Patienten in den verschiedenen europäischen Ländern]).
e: eigene Berechnung
f: Der Fragebogen wurde ausschließlich bei europäische Patienten angewendet (randomisiert: Certolizumab pegol: n = 216, Placebo: n = 114) [eigene Berechnung aus Angaben zur Anzahl Patienten in den verschiedenen europäischen Ländern]).
EQ-5D: Euro QoL –5D Health State evaluation, n: Anzahl Patienten mit Ereignis

Rituximab: Ergebnisse zu Änderungen des zum körperlichen Funktionsstatus

Tabelle 385: Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus – Änderungen (Rituximab)

Studie **Gruppe**	**Skala**	**N**[a]	**Wert bei Studien-beginn MW (SD)**	**Wert zum Studien-ende MW (SD)**[b]	**Absolute Änderung verglichen zu Studienbeginn**[b, c] **MW (SD)**	**Gruppen-unterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]**[b, d]**; p-Wert**
keine Vorbehandlung mit Rituximab						
WA17042 (REFLEX) (24 Wochen)						
Rituximab + MTX	HAQ-DI	*298*	*1,9 (0,58)*	*1,4 (0,74)*	*−0,4 (0,60)*	*−0,33 [−0,45; −0,21]*; < 0,001
Placebo + MTX		*200*	*1,9 (0,54)*	*1,8 (0,64)*	*–0,1 (0,45)*	
nach fehlendem Ansprechen auf einen Zyklus Rituximab						
U3384g (SUNRISE) (32–48 Wochen)[e]						
Rituximab + MTX	HAQ-DI	*318*	*1,2 (0,68)*	*1,3 (0,67)*	k. A.[f]	0,1 [−0,04; 0,24][g]; k. A.
Placebo + MTX		*157*	*1,2 (0,71)*	*1,2 (0,75)*	k. A.[f]	

(Fortsetzung)

Tabelle 385: Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus – Änderungen (Rituximab) (Fortsetzung)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: LOCF-Auswertung der ITT-Population.
c: Negative Änderung bedeutet Verbesserung. Die Ergebnisse aus Studien, in denen positive Änderung als Verbesserung beschrieben wird, sind angepasst (Vorzeichen geändert).
d: Negative Effektschätzer bedeuten bessere Werte unter Rituximab + MTX.
e: Je nach Zeitpunkt der Randomisierung, der individuell zwischen Studienwoche 24 und 40 liegen konnte (Studiendauer insgesamt 72 Wochen)
f: Änderungen wurden ausschließlich für die Phase ab Studienwoche 1 bis Studienende berichtet, aber nicht für die randomisierte Studienphase (ab Studienwoche 24), die für die vorliegende Nutzenbewertung relevant ist.
g: Differenz und Konfidenzintervall: eigene Berechnung aus Angaben zum Studienende.
HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index, ITT: Intention-to-Treat, , i. v.: intravenös, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last Observation Carried Forward, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: StandardabweichungTNF: Tumornekrosefaktor

Direktvergleich: Ergebnisse zu Änderungen des zum körperlichen Funktionsstatus

Tabelle 386: Ergebnisse zum körperlichen Funktionsstatus – Änderungen (Etanercept vs. Infliximab)

Studie **Gruppe**	**Skala**	**N**[a]	**Wert bei Studienbeginn MW (SD)**	**Wert zum Studienende MW (SD)**	**Relative Änderung [%]**[b] **verglichen zu Studienbeginn**[c] **MW (SD)**	**Gruppenunterschied Mittelwertdifferenz [95 %-KI]; p-Wert**
De Filippis 2006 (54 Wochen)						
Etanercept + MTX	HAQ	15	1,89 (0,65)	k. A.	−32,3[d] (k. A.)	[k. A.]; ≥ 0,05
Infliximab + MTX		15	1,67 (0,68)	k. A.	−21,6[d] (k. A.)	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. *Studienbezeichnung kursiv*: unpublizierte Studie.
a: Anzahl der Patienten in der Auswertung am Studienende, die Werte bei Studienanfang (ggf. bei anderen Zeitpunkten) können auf anderen Patientenzahlen basieren.
b: absolute Änderungen: keine Angabe
c: Negative Änderung bedeutet Verbesserung.
d: Es wurde nicht explizit angegeben, dass es sich um mittlere Änderungen handelt.
HAQ: Health Assessment Questionnaire, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexat, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, VAS: visuelle Analogskala

Anhang I – Ergebnisse zur radiografischen Nullprogression

Die nachfolgenden Daten wurden ausschließlich im Rahmen der Diskussion betrachtet.

Tabelle 387: Ergebnisse zur radiografischen Nullprogression

Studie **Skala** **Intervention**	**N**[a]	**Patienten mit Sharp Score Veränderung ≤ 0** **n (%)**	**Gruppenunterschied** **Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert**
Abatacept: Genant Modified Sharp Score			
IM101100			
Joint erosion			
Joint space narrowing			
Gesamtscore		im vorliegenden Bericht nicht dargestellt[b]	
Abatacept + MTX	89		
Placebo + MTX	70		
IM101102 (AIM)			
Joint erosion			
Abatacept + MTX	*391*	211[c] *(54,0)*[d]	k. A. ; p = 0,100[e]
Placebo + MTX	*195*	91[c] *(46,7)*[d]	
Joint space narrowing			
Abatacept + MTX	*391*	248[c] *(63,4)*[d]	k. A.; p = 0,047[e]
Placebo + MTX	*195*	107[c] *(54,9)*[d]	
Total Score			
Abatacept + MTX	*391*	183[c] *(46,8)*[d]	k. A.; p = 0,124[e]
Placebo + MTX	*195*	78[c] *(40,0)*[d]	
Adalimumab: Modified Sharp Score[f]			
DE019			
Joint erosion			
Adalimumab + MTX	*194*	*122 (62,9)*	k. A. [k. A.]; *≤ 0,001*
Placebo + MTX	*184*	*85 (46,2)*	
Joint space narrowing			
Adalimumab + MTX	*194*	*135 (69,6)*	k. A.; [k. A.]; *0,002*
Placebo + MTX	*184*	*100 (54,3)*	
Gesamtscore			
Adalimumab + MTX	*183*	*105 (57,4)*[g]	k. A.; [k. A.]; *< 0,001*
Placebo + MTX	*172*	*68 (39,5)*[g]	

(Fortsetzung)

Tabelle 387: Ergebnisse zur radiografischen Nullprogression (Fortsetzung)

Studie **Skala** **Intervention**	**N**[a]	**Patienten mit Sharp Score Veränderung ≤ 0** **n (%)**	**Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert**
Anakinra: Genant Modified Sharp Score			
990145			
Joint erosion			
Anakinra + MTX	*449*	*265 (59,0)*	k. A.; [k. A.]; *0,055*
Placebo + MTX	*450*	*237 (52,7)*	
Joint space narrowing			
Anakinra + MTX	*449*	*296 (65,9)*	k. A.; [k. A.]; *0,008*
Placebo + MTX	*450*	*258 (57,3)*	
Gesamtscore			
Anakinra + MTX	*449*	*224 (49,9)*	k. A.; [k. A.]; *0,018*
Placebo + MTX	*450*	*189 (42,0)*	
Etanercept: Van der Heijde Modified Sharp Score			
0881A1-308-EU/AU (TEMPO)			
Total Score			
Etanercept + MTX	*217*	*158 (72,8)*	k. A.; [k. A.]; *< 0,01*
Placebo + MTX	*210*	*104 (49,5)*	
Golimumab: Van der Heijde Modified Sharp Score			
C0524T06			
Total Score			
Golimumab + MTX	*86*	*57 (66,3)*	k. A.; [k. A.]; *0,986*
Placebo + MTX	*122*	*81 (66,4)*	
Infliximab: Van der Heijde Modified Sharp Score			
C0168T22 (ATTRACT)			
Joint erosion			
Joint space narrowing			
Gesamtscore		im vorliegenden Bericht nicht dargestellt[b]	
Golimumab + MTX	*59*		
Placebo + MTX	*51*		
Rituximab: Genant Modified Sharp Score			
WA17042 (REFLEX)			
Joint erosion			
Rituximab + MTX	*298*	*206 (69)*	*0,05; [−0,04; 0,13]; 0,273*[h]
Placebo + MTX	*201*	*130 (65)*	

(Fortsetzung)

Tabelle 387: Ergebnisse zur radiografischen Nullprogression (Fortsetzung)

Studie **Skala** **Intervention**	**N**[a]	**Patienten mit Sharp Score Veränderung ≤ 0** **n (%)**	**Gruppenunterschied Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert**
Tocilizumab: Genant Modified Sharp Score			
WA17823 (LITHE)			
Joint erosion			
Tocilizumab + MTX	*348*	*302 (86,8)*	*OR: 2,796 [1,871; 4,178]; < 0,001*[i]
Placebo + MTX	*290*	*203 (70,0)*	
Joint space narrowing			
Tocilizumab + MTX	*348*	*315 (90,5)*	*OR: 1,743 [1,077; 2,820]; 0,0237*[i]
Placebo + MTX	*290*	*245 (84,5)*	
Gesamtscore			
Tocilizumab + MTX	*348*	*294 (84,5)*	*OR: 2,647 [1,806; 3,878]; < 0,001*[i]
Placebo + MTX	*290*	*195 (67,2)*	
Komplette klinische Remission[j]			
Tocilizumab + MTX	*398*	*2 (0,5)*	k. A. ; [k. A.]; *0,156*
Placebo + MTX	*393*	*0 (0)*	

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus den Unterlagen der Hersteller. Studienbezeichnung kursiv: unpublizierte Studie.

a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung berücksichtigt wurden.
b: Da der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten > 30 % (bzw. der Gruppenunterschied > 15 %) war, werden die Daten nicht dargestellt.
c: eigene Berechnung
d: Berechnet als Differenz des Anteils mit Änderung > 0 zu 100 %.
e: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [217])
f: Es blieb unklar, ob es sich hierbei um den Genant- oder van der Heijde-modified sharp score handelte.
g: Berechnet als Summe der Kategorien Total Score = 0 und < 0
h: Differenz der Anteile, Cochrane-Mantel-Haenszel Test stratifiziert nach Rheumafaktor und Region.
i: Gruppenvergleich ausgewertet mittels logistischer Regression stratifiziert für Region, fehlende Werte wurden mittels linearer Extrapolation ersetzt.
j: „Complete clinical response“; definiert als: Erfüllung der ACR Remission Kriterien für 6 konsekutive Monate und eine Änderung in Total Sharp- Genant Score ≤ 0 bei mindestens einer der 6 Visiten mit Remission.

ACR: American College of Rheumatology, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, MTX: Methotrexrat, n: Anzahl Patienten, OR: Odds Ratio

Anhang J – Autorenanfragen

Tabelle 388: Übersicht zu Autorenanfragen

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Studien, die über die Suche in Studienregistern identifiziert wurden			
000220, 00-AR-0220 (Studienregister ID: NCT00006292) [81]	Frage nach einer Publikation[a] der Ergebnisse bzw. einem Studienbericht.	nein	entfällt
CDP870-275-08-001, JapicCTI-080665 (Studienregister ID: NCT00791999) [70]	Frage nach einer Publikation[a] der Ergebnisse bzw. einem Studienbericht.	ja	Die Ergebnisse wurden bisher bei keinem Journal eingereicht. Angaben darüber, wann dies erfolgt wurden nicht gemacht. Ergebnisse wurden deshalb von den Autoren nicht zur Verfügung gestellt.
LORRA (SLCTR/2008/008) [84]	Frage danach, ob Rituximab in Kombination mit MTX gegeben wurde und Frage nach der Dosierung.	nein	entfällt
	Frage nach einer Publikation[a] der Ergebnisse bzw. einem Studienbericht.		
RED SEA (Studienregister ID: ISRCTN95861172) [65]	Frage danach, ob Etanercept und Adalimumab jeweils in Kombination mit MTX gegeben wurden und Frage nach den jeweiligen Dosierungen.	ja	Die Gabe von Etanercept und Adalimumab erfolgte mit oder ohne MTX. Die Entscheidung oblag dem behandelten Arzt. Die Randomisierung wurde stratifiziert danach durchgeführt, ob die Patienten MTX einnahmen oder nicht.
	Frage nach einer Publikation[a] der Ergebnisse bzw. einem Studienbericht.		Die Studie ist noch nicht beendet. Der Beginn der Analysen ist für Ende Juni 2011 geplant.
TEAR (Studienregister ID: NCT00259610) [73]	In einem Behandlungsarm wurden die Patienten mit Etanercept + MTX oder MTX behandelt. Inhalt der Anfrage war, ob es Ergebnisse für den Vergleich von Etanercept + MTX vs. Placebo + MTX gibt.	ja	Die Autoren möchten keine weiteren Analysen durchführen bzw. veröffentlichen.
	Frage nach einer Publikation[a] der Ergebnisse bzw. einem Studienbericht.		Ein Manuskript zu bereits auf Kongressen vorgestellten Ergebnissen befinde sich im Reviewprozess.

(Fortsetzung)

Tabelle 388: Übersicht zu Autorenanfragen (Fortsetzung)

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Studien, die über die Suche in Studienregistern identifiziert wurden (Fortsetzung)			
Kein Studienname angegeben (Studienregister ID: JPRN-UMIN000003880) [64]	Frage danach, ob Adalimumab in Kombination mit MTX verabreicht wurde. Frage nach einer Publikation[a] der Ergebnisse bzw. einem Studienbericht.	ja	Adalimumab wird in Kombination mit MTX gegeben. Die Studie ist noch nicht beendet.
Kein Studienname angegeben (Studienregister ID: NTR1605) [277]	Frage danach, ob Rituximab und Abatacept jeweils in Kombination mit MTX gegeben wurden und Frage nach den jeweiligen Dosierungen. Frage nach einer Publikation[a] der Ergebnisse bzw. einem Studienbericht.	ja	Die Studie ist noch nicht beendet. Das Studienende ist für Januar 2012 geplant.
Unabhängige Studien, die von Herstellern genannt wurden			
Korzh 2004 [278] TrialTroveID-043987	Frage danach, ob Rituximab in Kombination mit MTX gegeben wurde. Frage danach, ob ausschließlich Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, die unzureichend auf eine vorangegangene DMARD-Therapie angesprochen haben. Frage nach einer Publikation[a] der Ergebnisse bzw. einem Studienbericht.	nein	entfällt
Quinn 2002 [279] TrialTroveID-045134	Frage nach einer Publikation[a] der Ergebnisse bzw. einem Studienbericht.	nein[b]	entfällt
Studien (Vollpublikationen oder Abstractpublikationen), die in der bibliografischen Recherche identifiziert wurden			
Cuomo 2006 [219]	Da in diese Studien ausschließlich Veränderungen der Krankheitsaktivität untersucht wurden, enthielt die Anfrage die Fragen nach Auswertungen zur Remission, der Einzelkomponenten der Instrumente zur Krankheitsaktivität sowie zu unerwünschten Ereignissen.	nein	entfällt

(Fortsetzung)

Tabelle 388: Übersicht zu Autorenanfragen (Fortsetzung)

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Studien (Vollpublikationen oder Abstractpublikationen), die in der bibliografischen Recherche identifiziert wurden (Fortsetzung)			
De Filippis 2006 [216]	Frage nach dem Studientyp, der sowohl als „oben-label observational“ als auch als „randomized“ beschrieben wurde. Die identifizierte Publikation enthielt keine weiteren Informationen zur Randomisierung.	nein[c]	entfällt
De Stefano 2010 [220]	Frage nach Analysen für den Vergleich von Etanercept + MTX vs. Adalimumab + MTX. Frage nach einem Studienbericht.	nein	entfällt
Durez 2006 [280]	Patienten, die zuvor mit MTX oder mehr als 2 anderen DMARDs behandelt wurden, wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Inhalt der Anfrage war der Anteil der Patienten, die zuvor mit nur 1 DMARD behandelt worden waren. Gleichzeitig wurde für den Fall, dass deren Anteil weniger als 80 % an der gesamten Studienpopulation beträgt, danach gefragt, ob für diese potenzielle Population Subgruppenanalysen existieren. Frage nach einem Studienbericht.	nein[c]	entfällt
Durez 2007 [281]	Frage danach, ob diese Abstractpublikation die Studie Durez 2006 [280] (siehe oben) beschreibt. Für den Fall, dass die Abstractpublikation Ergebnisse einer anderen Studie beschreibt, wurde nach einem zur Veröffentlichung eingereichten Manuskript oder einer Publikation[a] der Ergebnisse bzw. dem Studienbericht gefragt.	nein	entfällt

(Fortsetzung)

Tabelle 388: Übersicht zu Autorenanfragen (Fortsetzung)

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Studien (Vollpublikationen oder Abstractpublikationen), die in der bibliografischen Recherche identifiziert wurden (Fortsetzung)			
Haraoui 2009 [282]	Frage nach einem zur Veröffentlichung eingereichtem Manuskript oder einer Publikation[a] bzw. einem Studienbericht hinsichtlich der in dieser Abstractpublikation beschriebenen Ergebnisse.	nein	entfällt
Moreland 1999 [283,284]	In dieser Studie wurde Etanercept als Monotherapie eingesetzt. Dies ist in der Zweitlinientherapie gemäß Zulassung ausschließlich bei einer Unverträglichkeit von MTX möglich oder wenn eine Therapie mit MTX nicht fortgeführt werden kann [27]. Inhalt der Anfrage war daher, ob die eingeschlossene Population die Voraussetzungen für eine solche Monotherapie erfüllten. Frage nach einem Studienbericht.	ja	Die Antwort des Autors enthielt den Vermerk, dass dies eine industriegesponserte Studie sei. Die Publikationen konnten so der industriegesponserten Studie 16.0009 zu Etanercept zugeordnet werden, die dem IQWiG vom Hersteller genannt wurde und nicht relevant ist.
Sheeran 2005 [285]	Frage danach, ob diese Abstractpublikation die Studie WA16291 von Roche Pharma AG beschreibt. Für den Fall, dass die Abstractpublikation Ergebnisse einer anderen Studie beschreibt, wurde nach einem zur Veröffentlichung eingereichten Manuskript, einer Publikation[a] der Ergebnisse bzw. dem Studienbericht gefragt.	nein	entfällt
Shergy 2003 [286]	Frage nach einem zur Veröffentlichung eingereichtem Manuskript, einer Publikation[a] bzw. einem Studienbericht hinsichtlich der in dieser Abstractpublikation beschriebenen Ergebnisse.	nein	entfällt

(Fortsetzung)

Tabelle 388: Übersicht zu Autorenanfragen (Fortsetzung)

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Studien (Vollpublikationen oder Abstractpublikationen), die in der bibliografischen Recherche identifiziert wurden (Fortsetzung)			
Shim 2010 [287]	Frage nach einem zur Veröffentlichung eingereichten Manuskript, einer Publikation[a] bzw. einem Studienbericht hinsichtlich der in dieser Abstractpublikation beschriebenen Ergebnisse.	nein	entfällt
Singh 2003 [288]	Frage nach einem zur Veröffentlichung eingereichten Manuskript, einer Publikation[a] bzw. einem Studienbericht hinsichtlich der in dieser Abstractpublikation beschriebenen Ergebnisse.	nein	entfällt
Tak 2010 [289]	Frage nach einem zur Veröffentlichung eingereichten Manuskript, einer Publikation[a] bzw. einem Studienbericht hinsichtlich der in dieser Abstractpublikation beschriebenen Ergebnisse.	nein	entfällt
Wells 2009 [290]	Frage nach einem zur Veröffentlichung eingereichten Manuskript, einer Publikation[a] bzw. einem Studienbericht hinsichtlich der in dieser Abstractpublikation beschriebenen Ergebnisse.	nein	entfällt
Zhao 2009 [291]	Patienten, die zuvor mit MTX behandelt wurden und darauf unzureichend ansprachen, wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Inhalt der Anfrage war, ob die eingeschlossenen Patienten zuvor mit einem anderen DMARD behandelt wurden auf das sie unzureichend ansprachen. Gleichzeitig wurde für den Fall, dass deren Anteil weniger als 80 % an der gesamten Studienpopulation beträgt, danach gefragt, ob für diese Population Subgruppenanalysen existieren. Frage nach einem Studienbericht.	nein	entfällt

(Fortsetzung)

Tabelle 388: Übersicht zu Autorenanfragen (Fortsetzung)

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Studien (Vollpublikationen oder Abstractpublikationen), die in der bibliografischen Recherche identifiziert wurden (Fortsetzung)			
Zhou 2006 [292]	Frage danach, ob sich diese Abstractpublikation auf die Studie C0524T02 von MSD Sharp & Dome GmbH bezieht. Für den Fall, dass die Abstractpublikation Ergebnisse einer anderen Studie beschreibt, wurde nach einem zur Veröffentlichung eingereichten Manuskript, einer Publikation[a] der Ergebnisse bzw. dem Studienbericht gefragt.	nein	entfällt

a: Publikation bedeutet, als Vollpublikation vorhanden.
b: Der Adressat war unbekannt verzogen, eine andere Adresse konnte nicht identifiziert werden.
c: Es gab ausschließlich eine Antwort an das IQWiG mit der Bitte sich an einen Ansprechpartner zu wenden, sodass diese Autorenanfrage erneut versendet wurde, aber eine inhaltliche Beantwortung ausblieb.

DMARD: Disease-Modifying Antirheumatic Drug, IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, MTX: Methotrexat