

**Systematische Leitlinien-
recherche und -bewertung
sowie Extraktion relevanter
Empfehlungen für ein DMP
Rheumatoide Arthritis**

**Dokumentation und Würdigung der
Anhörung zum Vorbericht**

Auftrag: V14-02
Version: 1.0
Stand: 03.03.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für ein DMP Rheumatoide Arthritis

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

21.08.2014

Interne Auftragsnummer:

V14-02

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis.....	iii
1 Dokumentation der Anhörung	1
2 Würdigung der Anhörung	2
3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte	3
3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen	3
3.2 Potenzielle Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige)	3
4 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll.....	5
4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung	5
4.2 Liste der Stellungnahmen, zu denen kein Vertreter an der wissenschaftlichen Erörterung teilgenommen hat	5
4.3 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung	5
4.4 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung.....	5
4.4.1 Begrüßung und Einleitung.....	6
4.4.2 Tagesordnungspunkt 1: Umgang mit Hintergrundinformationen aus Leitlinien	6
4.4.3 Tagesordnungspunkt 2: Bewertungsmethodik	9
4.4.4 Tagesordnungspunkt 3: Begleiterkrankungen und Multimorbidität	12
4.4.5 Tagesordnungspunkt 4: Verschiedenes	14
Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen	16

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
DMP	Disease-Management-Programm
EULAR	European League Against Rheumatism
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GoR	Grade of Recommendation (Empfehlungsgrad)
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
TBC	Tuberkulose

1 Dokumentation der Anhörung

Am 09.10.2015 wurde der Vorbericht in der Version Nr. 1.0 vom 01.10.2015 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 06.11.2015 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 5 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Unklare Aspekte in den schriftlichen Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung am 14.12.2015 im IQWiG diskutiert. Das Wortprotokoll der Erörterung befindet sich in Kapitel 4.

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

2 Würdigung der Anhörung

Die im Rahmen der Anhörung vorgebrachten Aspekte wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente wurden im Kapitel „Kommentar“ des Abschlussberichts gewürdigt.

3 Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden sowie weiterer Teilnehmer an der wissenschaftlichen Erörterung zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

3.1 Potenzielle Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen

Organisation/ Institution	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V.	Krüger, Klaus ¹	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft	Pleyer, Uwe ¹	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e. V.	Clausen, Jürgen ¹	ja	ja	nein	nein	ja	nein
	Faubel, Ursula ¹	ja	nein	nein	nein	ja	nein
	Eis, Sabine ¹	ja	nein	nein	nein	ja	nein
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	Bahr, Volker ¹	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Brandt, Andreas ¹	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Dieg, Oliver ¹	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Pfizer Pharma GmbH	Bücheler, Markus ¹	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Leverkus, Friedhelm ¹	ja	nein	nein	nein	nein	nein
	Volz, Fabian ¹	ja	nein	nein	nein	nein	nein

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

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Lühmann, Dagmar ¹	nein	nein	ja	ja	nein	nein

¹ Version 11/2013

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt (Version 11/2013):

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

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten?

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

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

4 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll

4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung

Name	Organisation / Institution / Firma / privat
Bahr, Volker	medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Bücheler, Markus	Pfizer Pharma GmbH
Eis, Sabine	Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e. V.
Ernsting, Corinna	IQWiG
Lühmann, Dagmar	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Institut für Allgemeinmedizin
Mischke, Claudia	IQWiG
Roertgen, Thilo	Sitzungsprotokollarischer Dienst des Landtags NRW
Siering, Ulrich	IQWiG
Volz, Fabian	Pfizer Pharma GmbH
Windeler, Jürgen	IQWiG (Moderation)

4.2 Liste der Stellungnahmen, zu denen kein Vertreter an der wissenschaftlichen Erörterung teilgenommen hat

In der folgenden Tabelle werden Stellungnahmen genannt, zu denen trotz Einladung kein Stellungnehmender oder Vertreter zur wissenschaftlichen Erörterung erschienen ist.

Organisation / Institution / Firma / Privatperson
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V.
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft

4.3 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung

	Begrüßung und Einleitung
TOP 1	Umgang mit Hintergrundinformationen aus Leitlinien
TOP 2	Bewertungsmethodik
TOP 3	Begleiterkrankungen und Multimorbidität
TOP 4	Verschiedenes

4.4 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

Datum: 14.12.2015, 13:00 bis 13:45 Uhr

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

Moderation: Jürgen Windeler

4.4.1 Begrüßung und Einleitung

Moderator Jürgen Windeler: Ich eröffne die wissenschaftliche Erörterung zum Vorbericht „Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für ein DMP Rheumatoide Arthritis“ und begrüße Sie sehr herzlich. Ich freue mich, dass Sie unserer Einladung gefolgt sind und die Gelegenheit nutzen, mit uns einige Punkte zu diskutieren.

Für diejenigen, die noch nicht dabei waren, und für alle die, die schon einmal dabei gewesen sind, mache ich die üblichen Vorbemerkungen. Die erste, wichtigste Vorbemerkung ist, dass der Wortlaut dieser Erörterung mitgeschrieben, protokolliert und veröffentlicht wird. Wir haben Sie in der Einladung darauf hingewiesen, dass das so passiert. Da Sie hierhergekommen sind, gehen wir davon aus, dass Sie dem zustimmen, dass das veröffentlicht wird.

Dieser Punkt hat auch Auswirkungen auf einen rein technischen Punkt, nämlich dass Sie bitte, wenn Sie sich zu Wort melden, immer Ihren Namen sagen, nicht nur beim ersten Mal, damit wir Sie kennenlernen, sondern jedes Mal, damit der Protokollant und das Tonband das richtig zuordnen und aufzeichnen kann.

Der zweite Punkt ist, dass wir diese Erörterung auf der Basis der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen machen. Diese Erörterung dient nicht dazu, wie man das vielleicht von anderen Erörterungen, Anhörungen kennt, noch einmal die schriftlichen Stellungnahmen ausführlich vorzulesen und vorzutragen. Gehen Sie davon aus, wir haben das alles gelesen. Gehen Sie davon aus, wir haben das alles verstanden. Und die Dinge, die wir meinen, nicht verstanden zu haben, die kommen heute zur Sprache in den TOP 1 bis 3. Das sind die Punkte, wo wir aus den Stellungnahmen Nachfragebedarf haben. Ich hoffe natürlich, dass diejenigen, an die wir diese Fragen richten wollen, hier sind. Ansonsten müssten wir schauen, ob der Rest dazu etwas sagen kann. Unter dem TOP „Verschiedenes“ besteht die Gelegenheit, den einen oder anderen weiteren Punkt oder Aspekt zu thematisieren. Das soll nicht in irgendeiner Weise reglementiert sein, aber, wie gesagt, das, was Sie geschrieben haben, haben Sie geschrieben. Noch einmal vorzulesen, brauchen Sie das hier nicht.

Gibt es Fragen zum Ablauf? - Das sehe ich nicht.

Dann treten wir nun in die Tagesordnung ein.

4.4.2 Tagesordnungspunkt 1: Umgang mit Hintergrundinformationen aus Leitlinien

Corinna Ernsting: Zwei Stellungnehmende haben sich dazu geäußert, dass ihrer Meinung nach die Informationen beispielsweise aus dem Hintergrundtext nicht ausführlich in Leitlinienempfehlungen dargestellt werden. Wir bitten Sie, Vorschläge zu unterbreiten, wie man die Hintergrundinformationen in Leitliniensynopsen abbilden könnte. Noch einmal: Es gibt zwei Stellungnahmen. Die eine Stellungnahme bezieht sich auf Hintergrundtexte, die Informationen beinhalten, die Ihrer Meinung nach wichtig sind, in Leitlinienempfehlungen

bzw. in den Leitliniensynopsen widerzuspiegeln. Das kann man meines Erachtens nicht machen. Deswegen fragen wir Sie, wie man so etwas darstellen sollte.

Moderator Jürgen Windeler: Können Sie sagen, von wem diese beiden Stellungnahmen sind?

Corinna Ernsting: Das war von der Firma medac und von der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie.

Moderator Jürgen Windeler: Die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie ist nicht da. Die Firma medac ist da. Jetzt sind wir sehr gespannt.

Volker Bahr: Können Sie ein bisschen erläutern, was Sie unter dem Begriff „Hintergrundinformationen“ meinen? Das Stichwort kommt, glaube ich, so in unserer Stellungnahme nicht vor.

Corinna Ernsting: Es gibt eine Stellungnahme - ich weiß nicht, ob die von Ihnen war - zu Therapiezielen, die im Hintergrundtext genauer beschrieben werden. Das ist Ihrer Meinung nach in den Empfehlungen nicht richtig abgebildet. Da gab es halt Fragen, wie man so etwas extrahieren sollte. Wir haben eine Methodik, anhand derer wir Leitlinienempfehlungen extrahieren mit hohen GoRs und diese dann auch für die DMP-Relevanz berücksichtigen.

Volker Bahr: Ich glaube Sie jetzt verstanden zu haben. Das Problem liegt ein ganz klein bisschen darin begründet, dass Sie von vornherein eine, wie wir finden, sinnvolle Leitlinie ausgeschlossen haben, nämlich die S1-Leitlinie von 2012, und Sie damit im Wesentlichen, zumindest was den deutschen Kontext angeht, auf die allgemeine Leitlinie von Schneider, aktualisiert, glaube ich, 2011, rekurren müssen. In dieser Leitlinie sind aber sozusagen Therapieempfehlungen kaum gewichtet. Die sind relativ gleichwertig dargestellt. Damit haben Sie sozusagen nur globale Aussagen, die Sie zum Beispiel in der S1-Leitlinie mit Hauptautor Krüger von 2012 so nicht hätten. Da hätten Sie sozusagen Schritt 1, Schritt 2, Schritt 3. Für mich ist jetzt die Frage, wie wir damit in der deutschen Situation umgehen. Wir haben verschiedene Wirkstoffe, wo man zum Beispiel durch Dosisoptimierung und Eskalation etwas tun könnte, wo man durch verschiedene Darreichungsformen oder durch Intervalle etwas tun könnte und wozu es, glaube ich, einzelne wissenschaftliche Artikel gibt, die sich aber zum Teil in den Leitlinien, die Sie jetzt ausgewählt haben, nicht widerspiegeln. Wie wollen wir damit im deutschen Kontext und in der deutschen Versorgungssituation umgehen?

Corinna Ernsting: Da greifen Sie jetzt dem TOP 2 vor. Ich weiß nicht, wie wir damit umgehen. Behandeln wir das jetzt in diesem TOP?

Moderator Jürgen Windeler: Wir sollten versuchen, zu klären, ob die Antwort, die Herr Bahr gegeben hat, etwas mit der Frage der Hintergrundtexte unmittelbar zu tun hat. Ich kann es nicht beurteilen. Wenn nicht, dann sollten wir noch einmal versuchen, das zu konkretisieren, zu klären. Wenn es zu diesem Thema nicht so viel Diskussionsbedarf gibt -

könnte ja auch sein -, dann gehen wir offiziell zum TOP 2. Wir sollten jetzt aber nicht diese beiden Dinge vermischen.

Volker Bahr: Sie haben mich etwas stirnrunzelnd gesehen. Ich kenne unseren Text relativ gut. Von daher ist mir Ihre erste Rückfrage nicht so ganz klar. Das eine ist, wie man bestimmte Aussagen von Leitlinien interpretiert. Das ist ein Thema für sich. Das ist, glaube ich, nicht Hintergrund. Dass in Leitlinien sozusagen nicht immer das drin ist, was wir alles wissen - abgesehen davon, dass einige davon auch schon ein paar Jahre alt sind -, ist das zweite Problem. Auch das ist ein Thema. Das würde ich aber nicht als Hintergrundinformation, sondern als zeitlichen Gap sehen, der einfach da ist, neue Wirkstoffe etc. Und dann ist die Frage, wie man möglicherweise mit Vorgehen, die durchaus auch in Leitlinien beschrieben sind, mit Zusatzinformationen ... Ein Beispiel habe ich genannt. In der Schneider-Leitlinie steht nirgendwo irgendetwas von 15 mg Methotrexat. Das halte ich allerdings für eine relativ wichtige Fragestellung, steht aber nirgendwo in der Leitlinie. Hat das jetzt eine Relevanz für ein deutsches DMP oder nicht? Wenn Sie das Hintergrundinformation nennen, dann finde ich es einen wichtigen Topik. Ansonsten ist es eher eine Frage, wie wir mit Leitlinien in der Praxis umgehen wollen.

Ulrich Siering: Vielleicht eine genaue Erläuterung des Begriffs „Hintergrundinformation“: Wir haben vom G-BA den Auftrag bekommen, dass wir Leitlinienempfehlungen aus hochwertigen internationalen und deutschen Leitlinien extrahieren und die zusammenfassen. Die Leitlinien sind ja häufig so aufgebaut, dass es Leitlinienempfehlungen gibt. Und dann gibt es halt begleitende erläuternde Texte zu diesen Leitlinienempfehlungen. Der eine Punkt ist, dass wir in den Leitliniensynopsen gucken wie halt primär auf die Leitlinienempfehlungen und folgen damit zum einen dem Auftrag, den der G-BA uns gegeben hat. Zum anderen ist es aber auch dadurch begründet, dass wir sagen, in den Empfehlungen finden sich diejenigen Aussagen wieder, die von den Leitlinienautoren auch als relevante Empfehlungen gesehen werden. Darüber hinaus gibt es in Leitlinien und allen möglichen Quellen eine Vielzahl an Informationen, die relevant sein können oder nicht. Aber im Grunde ist es für uns in so einem Fall schwierig, das einzuordnen und zu sagen, das ist nice to have, das ist irgendwie wichtig, sodass wir im Grunde auch bei der Erstellung der Leitlinie sagen, dass wir erwarten, dass sich das, was von den Autoren als relevante Punkte angesehen und betrachtet werden, in den Leitlinienempfehlungen wiederfindet.

In den Stellungnahmen kommt es immer wieder vor, dass auch auf andere Texte, auf andere Begleitinformationen, Hintergrundinformationen aus den Leitlinien Bezug genommen wird und wo bestimmte Punkte selektiv herausgegriffen werden und gesagt wird, das ist aber auch noch wichtig. Und andere Punkte, die genauso drin sind, tauchen dann nicht auf. Das ist für uns im Grunde ein methodisches Problem. Wenn man von der Empfehlungsebene weggeht und guckt sich im großen Stil alle weiteren Informationen, die es zu der Thematik gibt, auch noch an, dann stellt sich die Frage, welchen Filter man ansetzt, wie man sinnvoll und systematisch vorgeht. Das ist ein bisschen der Hintergrund oder der Rahmen zu dieser Frage zum ersten Punkt.

Moderator Jürgen Windeler: Vielleicht noch einmal zur Unterstützung, dass - das sehen Sie auch am Titel - neben der Leitlinienrecherche und -bewertung die Extraktion relevanter Empfehlungen steht und eben nicht die Extraktion ergänzender Informationen. Also nur dann, wenn es für eine Umsetzung bestimmter relevanter Empfehlungen bestimmter Hintergrundinformationen bedarf, macht es vielleicht Sinn, diese Hintergrundinformationen als erläuternde Informationen dazuzuschreiben. Aber da wird man sicherlich von unserer Seite eher strenge Kriterien anlegen, was die Hintergrundinformationen angeht, weil man eigentlich sagen würde, wenn die Autoren für die Empfehlung irgendetwas als relevant angesehen hätten, hätten Sie es - machen sie auch - in die Empfehlung hineinschreiben können. Deswegen: Die Hintergrundinformationen - Herr Siering hat das erläutert - in die Extraktion von Empfehlungen hineinzunehmen, ist höchstens in äußerst begrenztem Umfang möglich. - Sie scheinen jetzt aber auch keine heftigen anderen Kommentare, Vorschläge oder andere Dinge zu haben.

Volker Bahr: Es fällt uns jetzt natürlich schon ein bisschen schwer, die Fachgesellschaft in Schutz nehmen zu müssen.

Moderator Jürgen Windeler: Das müssen Sie auch nicht, sollen Sie auch nicht. Insofern wäre mir wichtig, falls sich hier niemand angesprochen fühlt, dass wir noch einmal klären, wer für einen bestimmten Kommentar zuständig ist. Und wenn der- oder diejenigen nicht hier sind, dann müssen wir diesen Kommentar unerörtert lassen. Da wird uns nichts anderes übrig bleiben. Wir verlassen dann diesen TOP 1 und kommen zu

4.4.3 Tagesordnungspunkt 2: Bewertungsmethodik

Corinna Ernsting: Auch hier waren die Firma medac und die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, die gerade nicht anwesend ist, tätig. Dort wird angemerkt, dass Ihrer Meinung nach die gewählte Bewertungsmethodik insbesondere hinsichtlich der deutschen Literatur für ein deutsches DMP nicht ausreichend berücksichtigt wird. Unsere Frage ist: Was ist Ihr Vorschlag, wie wir das besser abbilden könnten? Wir recherchieren ja nach Leitlinien, auch in Deutschland, auch nach deutschen Fachgesellschaften usw. Das ist unsere Frage an Sie.

Moderator Jürgen Windeler: Dazu haben Sie, Herr Bahr, ja schon etwas gesagt. Aber vielleicht können Sie das noch einmal ausführen.

Volker Bahr: Gerne. Sie erarbeiten sozusagen das wissenschaftliche Rüstzeug für den Gemeinsamen Bundesausschuss, der sich sicherlich erhofft, die Vorsorgesituation mit einem Disease Management Programm in Quantität und Qualität in der Versorgung verbessern zu können. Sonst macht das ja alles keinen Sinn. In dem Zusammenhang gucken Sie weltweit nach relevanten, interessanten und den wissenschaftlichen Kriterien entsprechenden Leitlinien. Mir fällt es ein bisschen schwer, die jetzt sozusagen auf die deutsche Versorgungssituation herunter zu brechen in dem Wissen, dass eine, die in der Tat nur eine

S1-Leitlinie ist, da jetzt keine Rolle spielt. Damit habe ich Schwierigkeiten, in der Praxis, nicht wissenschaftlich.

Moderator Jürgen Windeler: Umgekehrt könnte man natürlich Schwierigkeiten thematisieren, warum es für eine vergleichsweise wichtige Erkrankung immer noch keine S3-Leitlinie gibt. Das ist ja eine spannende Frage, die man an dieser Stelle auch einmal thematisieren könnte. Der Punkt ist - da ist ein bisschen die Schwierigkeit -, dass wir S1-Leitlinien in unseren Leitlinienrecherchen - ich weiß nicht, ob in der Regel oder immer - eher nicht heranziehen. Herr Siering kann das besser beschreiben.

Ulrich Siering: Genau. Aber der Hinweis spezifisch auf diese S1-Leitlinie kam nicht nur von einem Stellungnehmenden, sondern von mehreren Stellungnehmenden. Wir sind auf jeden Fall in einer sorgfältigen Prüfung Ihrer Argumente und Ihrer Hinweise. Das ist das, was ich zum jetzigen Zeitpunkt dazu sagen kann. Das ist also nicht ungehört geblieben, da sich, wie gesagt, auch die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie entsprechend geäußert hat. Wir werden diesen Punkt auf jeden Fall noch einmal sehr sorgfältig prüfen.

Die Frage zu TOP 2 ging aber noch etwas weiter und beinhaltete nicht nur die Frage, ob diese S1-Leitlinie für den Bericht relevant ist oder den Einschlusskriterien entspricht oder nicht, sondern ich hatte Ihre Stellungnahme so verstanden, Herr Bahr, dass es nicht nur um die Frage ging, Einschluss dieser Leitlinie oder nicht, sondern dass es noch einmal eine grundsätzliche Frage gab, ob die Vorgehensweise, die wir für den Bericht gewählt haben, grundsätzlich dafür geeignet ist, eine Leitliniensynopse zu erstellen, die eine Basis für ein DMP sein kann, das dann möglicherweise in Deutschland eingeführt wird. An diesem Punkt ist die Frage: Hätten Sie noch Hinweise oder Ideen, was man berücksichtigen müsste, um einen Bericht zu erstellen, der in besonderem Maße geeignet ist, Empfehlungen für den deutschen Versorgungskontext zu geben?

Volker Bahr: Medizin sollte immer Wissenschaft sein, gar keine Frage, aber wir wissen, dass es im Versorgungsgeschehen nationale Abweichungen gibt, natürlich auch deutliche nationale Abweichungen gibt, wie die Sozialversicherungssysteme als solche gestaltet sind. Das hat natürlich Einfluss auf die entsprechenden Leitlinien, was den Behandlungskontext angeht. Sie haben ja keine absurden Sachen herangezogen, aber grundsätzlich sollte man sich fragen, welche Leitlinien zu einem Industrieland wie Deutschland passen würden. Wo gibt es Ähnlichkeiten im Versorgungsgeschehen? Das ist dann in der Tat eine Gewichtungsfrage zwischen Versorgungsrealität, Kontext und Wissenschaft. Es gibt Wirkstoffe und Therapiekonzepte, die in verschiedenen Ländern unterschiedlich gewichtet werden.

Corinna Ernsting: Ich wollte nur noch einmal darauf hinweisen, dass wir natürlich nach deutschen Leitlinien und nach allen Leitlinien, die auf das deutsche Versorgungssystem übertragbar sind, gesucht haben. Das steht ja auch so in unserer Methodik. Das wollte ich nur angemerkt haben.

Wenn es nur wenige deutsche Leitlinien gibt, die unseren Einschlusskriterien entsprechen, dann sind auch wir machtlos. Es sind halt amerikanische Leitlinien, es sind deutsche Leitlinien, es sind EULAR-Leitlinien in dem Bericht vorhanden. Die sind schon auf das Versorgungssystem übertragbar.

Ulrich Siering: Man muss natürlich immer im Detail gucken. Wir haben im Bericht das Einschlusskriterium formuliert, dass wir nicht irgendwelche Leitlinien nehmen, sondern das sollten Leitlinien aus westlichen Industriestaaten sein. Dass die Gesundheitssysteme unterschiedlich sind, ist klar. Gleichzeitig kann es ganz interessant sein, sich bestimmte Aspekte anzuschauen, wie das in anderen Ländern gehandhabt wird, beispielsweise wenn es um die Koordination der Versorgung geht. Wenn man sieht, dass im englischen Versorgungskontext beispielsweise Pflegekräfte eine ganz andere Rolle haben und man sich in Deutschland überlegt, eine neue Form einer strukturierten Versorgung aufzubauen, dann können ja solche Aspekte durchaus bereichernd sein, um über die Versorgung im deutschen Kontext nachzudenken. Im Grunde versuchen wir durch die Begrenzung auf Leitlinien aus westlichen Industriestaaten, einen Pool zu haben, der vielleicht nicht in jedem Detail, aber doch grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist. Dass das nicht in jedem Einzelfall möglich ist, das ist da mitberücksichtigt.

Dagmar Lühmann: Unsere Arbeitsgruppe hat als externe Experten dieses Projekt begleitet und bearbeitet, unter anderem auch unter Einbindung von rheumatologischen Experten. Wir sind natürlich bei der inhaltlichen Betrachtung auch auf dieses Problem gestoßen, dass vermeintlich wenig Evidenz bzw. Leitlinien aus dem deutschen Kontext da waren. Wir sind damit so umgegangen, dass wir uns immer wieder klargemacht haben: Was hier erstellt wird, ist ja nicht das DMP, sondern das ist eine Säule, die später mal eine Grundlage für das DMP werden soll. Das geht aber in weitere Beratungen des G-BA ein und wird dann im Prinzip zu diesem DMP ausgearbeitet. Was wir hier versucht haben zusammenzutragen, ist, wenn man so will, die auf Leitlinienebene bestmögliche Evidenz für die unterschiedlichen Versorgungsaspekte, die erst einmal so stehen müssen. Dazu gehört auch ein bisschen, was Sie vorhin mit den Hintergrundinformationen gesagt haben. Für einen Kliniker ist es natürlich nicht befriedigend, eine Reihung von Empfehlungen zu haben, die schlecht kontextualisiert sind, weil dann genau das mit den Zusatzinformationen passiert, dass das alles in einen Kontext gesetzt wird. Aber ich denke, der Rolle, die dieses Papier in der weiteren Entwicklung hin zu einem DMP hat, wird das zunächst als wissenschaftliche Grundlage erst einmal durchaus gerecht. So war jedenfalls unsere Sichtweise dazu.

Markus Bücheler: Bei dieser S1-Leitlinie haben Sie ja das Kriterium als nicht erfüllt angesehen, dass es eine evidenzbasierte Leitlinie ist. Sie beschreiben in Ihrem Methodenpapier Kriterien, die dafür gelten. Mich würde interessieren, welches dieser Kriterien für Sie nicht erfüllt war. Wie kamen Sie dazu? Das ist ja ein komplexes Einschlusskriterium. Welche der Kriterien waren nicht erfüllt?

Corinna Ernsting: Zunächst vorab: Wir prüfen diese Leitlinie noch. Es kann durchaus sein, dass sie nachträglich noch in den Bericht eingeschlossen wird. Reicht Ihnen diese Aussage?

Markus Bücheler: Ja.

Fabian Volz: Sie sagten, Sie prüfen noch. Haben Sie schon ein Ergebnis? Sie hatten ja schon ein wenig Zeit, zu prüfen. Es ist interessant zu wissen, ob es schon ein Ergebnis gibt.

Moderator Jürgen Windeler: Ich habe Frau Ernsting so verstanden, dass sie noch prüfen. Das würde implizieren, dass ein Ergebnis noch nicht vorliegt. Sonst wäre die Prüfung schon abgeschlossen. Wir stellen - Herr Siering hat es auch schon gesagt - an dieser Stelle fest, dass die Diskussionen um die S1-Leitlinie noch nicht abgeschlossen sind und dass das Ergebnis noch offen ist.

Ich kann es nicht ungesagt lassen: Im Jahr 2000 ist das Gesetz über die Chronikerprogramme formuliert worden. Seit 2000 könnten die deutschen Rheumatologen darüber nachgedacht haben, dass die Voraussetzung für ein DMP Rheumatoide Arthritis eine evidenzbasierte Leitlinie sein muss. Nach 15 Jahren noch über eine S1-Leitlinie nachzudenken, die die AWMF schon nicht mehr ernst nimmt, ist eine Situation für die deutsche Rheumatologie, die ich sehr unbefriedigend finde, um es sehr zurückhaltend zu sagen. Und jetzt darüber diskutieren zu müssen, ob wir nicht vielleicht doch eine S1-Leitlinie heranziehen können müssten, damit wir den deutschen Versorgungskontext abbilden, ist auch eine nicht erfreuliche Situation. So viel als Kommentar von dem Moderator dieser Veranstaltung.

Gibt es weiteren Bedarf, über die S1-Leitlinie und ihren Prüfstatus und ähnliche Dinge zu reden? Wir prüfen das also noch einmal, weil es sonst anscheinend für die deutsche Situation möglicherweise ein Versorgungsloch gibt. Aber das Ergebnis der Prüfung haben wir noch nicht.

Dann bin ich jetzt wieder Moderator. Wir kommen zu

4.4.4 Tagesordnungspunkt 3: Begleiterkrankungen und Multimorbidität

Corinna Ernsting: Hier finden sich womöglich alle anwesenden Stellungnehmenden wieder. Mehrere Stellungnehmenden weisen darauf hin, dass bestimmte Aspekte in der Leitliniensynopse nicht ausreichend berücksichtigt sind. Das betrifft unter anderem infektiöse Vorerkrankungen, also das Tuberkulosescreening, dann kardiovaskuläre Erkrankungen, dann noch die Berücksichtigung von Schwangerschaft und Therapie mit Medikamenten oder eben sportliche Aktivität und Bewegung als Eckpfeiler der Therapie. Unsere Frage ist nun, in welchen Leitlinien Sie spezifische Empfehlungen mit hohem Empfehlungsgrad belegen können.

Volker Bahr: An der Stelle werden wir uns ein bisschen im Kreis drehen. Selbstverständlich gibt es zu allen diesen Fragestellungen auch teilweise herausragende Publikationen. Wenn sie

aber nicht Bestandteil, extra Kapitel einer Leitlinie sind oder so etwas, dann drehen wir uns im Kreis.

Moderator Jürgen Windeler: Jemand hat vorhin gesagt, unser Projekt sei sozusagen das Rüstzeug für das DMP. Es ist ein Teil des Rüstzeugs. Wir sind mit der Leitlinienrecherche beauftragt. Das ist sozusagen der erste Schritt. Das bedeutet selbstverständlich nicht, dass der G-BA nicht noch andere Quellen, andere Studien und andere Dinge, die ihm genannt werden, dazu heranziehen kann. Hier ist jetzt erst einmal Leitlinienrecherche dran. Das Thema „Multimorbidität“ beschäftigt uns nicht nur bei dieser Leitlinienproblematik, sondern übergreifend. Und dass es in der Leitlinie ein schwieriges Problem ist, ist auch klar. Wir würden uns natürlich wünschen, dass in den Stellungnahmen zu Leitlinien nicht nur gesagt wird, Multimorbidität ist ein Problem, sondern es wäre schön, wenn jemand mal eine Lösung anbieten würde. Ich stelle fest, dass Ihnen unmittelbar keine expliziten Empfehlungen dazu einfallen.

Sabine Eis: Um es vorweg zu sagen: Ich habe auch keine Lösung dafür. Aber ich möchte Herrn Bahr unterstützen. Genau die Punkte, die gerade angesprochen wurden, wie Funktionstraining, Bewegungstherapie, TBC-Screening, wo wir natürlich erst mal sehr tief durchgeatmet haben, vor allem die Multimorbidität von Erkrankungen ... Herr Clausner hat Ihnen, glaube ich, unendliche viele Studien beigelegt. Das wird etwas sein, wo wir uns im Kreis drehen werden. Aber das ist für den Versorgungsalltag immens wichtig, und das macht ja auch ein Teil unserer Arbeit als Rheuma-Liga aus. Das ist so immens wichtig. Ich bin da eher extern und habe diesen Vorbericht jetzt gelesen und dachte nur aus meiner beruflichen Tätigkeit: Das ist nicht drin, das ist nicht drin, das ist nicht drin. Wir müssen also dafür irgendeine Lösung finden.

Moderator Jürgen Windeler: Die einfache Lösung wäre, das in S3-Leitlinien hineinzuschreiben. Ich frage mich ganz ernsthaft, warum das, was offenbar von allen in den Stellungnahmen als wichtig und zu berücksichtigen und für den deutschen Versorgungskontext von höchster Bedeutung angesehen wird, in keiner S3-Leitlinie nachzulesen ist.

Sabine Eis: Ich schreibe die S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft nicht.

Moderator Jürgen Windeler: Schade, dass diejenigen, die sie schreiben, nicht da sind.

Corinna Ernsting: Wie gesagt, diese Aspekte sind ja durchaus in den Leitlinien abgebildet, aber eben nicht mit hoher Evidenz oder mit hohem Empfehlungsgrad hinterlegt. Das ist das Problem. Wir sind die letzten, die das nicht aufnehmen würden.

Moderator Jürgen Windeler: Dann scheinen wir uns mit dem TOP 3 mangels konkreter Hinweise, an welchen Stellen wir noch etwas übersehen haben und besser machen könnten, im Moment nicht weiter begeben zu können. Dann schließe ich diesen Tagesordnungspunkt.

Wir kommen zu

4.4.5 Tagesordnungspunkt 4: Verschiedenes

Moderator Jürgen Windeler: Gibt es etwas, was Sie noch thematisieren möchten, müssen, dürfen in Anbetracht der nicht so fortgeschrittenen Zeit?

Volker Bahr: Dann schließen wir mit der Bitte ab, dass Sie vielleicht noch einmal ganz intensiv nach deutscher Literatur suchen.

Corinna Ernsting: Nach deutscher Literatur in dem Sinne, dass wir nach Leitlinien suchen, weil unser Auftrag eine Leitliniensynopse ist.

Moderator Jürgen Windeler: Zur Literatur: Wenn Sie Quellenangaben haben - wahrscheinlich würden die aber in den Stellungnahmen stehen -, die uns so überzeugen, dass wir davon ausgehen müssten, dass das in einer S3-Leitlinie stehen würde, wenn es die denn gäbe, wenn Sie uns solche Quellenangaben liefern, die existierende Leitlinienformulierungen ergänzen, infrage stellen oder revidieren, dann rennen Sie damit bei uns offene Türen ein. Aber die müssten eine Qualität haben, wo wir uns davon überzeugen würden, das ist jetzt das, was man in S3-Leitlinien finden würde. Ansonsten ist es schon so, dass wir uns auf die Leitlinienrecherche und Leitlinienextraktion konzentrieren. Wir haben wenige Möglichkeiten, darüber hinaus einen allgemeinen systematischen Review über die Rheumatologie als solche zu machen. Ich glaube, da muss man ehrlich sagen, der Gesetzgeber hat sich etwas dabei gemacht, als er das Ganze auf evidenzbasierte Leitlinien gestützt hat, nämlich eine gewisse Vorarbeit derjenigen, die in den DMPs die Versorgung verbessern möchten, und eben nicht eine systematische Bewertung von allem, was man sich in der Rheumatologie so vorstellen kann, durch HTA, IQWiG oder wen auch immer.

Ich schlage vor, dass wir von dem Pferd, das wir gerade reiten, jetzt absteigen, denn so wahnsinnig weit trägt es uns, glaube ich, nicht mehr. Ich kann nicht mehr tun, als mich herzlich bei Ihnen zu bedanken, dass Sie hierhergekommen sind. Ich bedaure auch für Sie, dass wir nicht einen Vertreter der Deutschen Gesellschaft dabei hatten. Die haben leider kurzfristig abgesagt.

Sabine Eis: Ist die Leitlinie „Management der frühen rheumatoiden Arthritis“ nicht eine S3-Leitlinie?

Corinna Ernsting: Welche Leitlinie meinen Sie?

Volker Bahr: Das ist die von Schneider von 2011. Dies ist genannt.

Corinna Ernsting: Die ist im Bericht drin.

Moderator Jürgen Windeler: Gibt es weitere Wortmeldungen, Fragen?

Volker Bahr: Und wenn wir das Zeitfenster ein kleines bisschen erweitern? Das ist ja methodisch auch eine Frage, warum sozusagen bestimmte Sachen irgendwann nicht mehr herangezogen werden, weil sie vielleicht als veraltet gelten mögen. Ich glaube, 2009 ist eine Grenze gewesen. Habe ich das richtig gesehen?

Corinna Ernsting: Richtig.

Volker Bahr: Gibt es dafür eine Rationale, warum 2009? Warum nicht 2010 oder 2007?

Ulrich Siering: Es gibt verschiedene wissenschaftliche Literatur, die sich mit der Haltbarkeit von HTAs befasst hat, aber auch spezifisch von Leitlinien. Es gibt halt einen wissenschaftlichen Konsens. Wenn es Sie interessiert, kann ich im Nachgang konkrete Zitate nennen. Die Untersuchungen zeigen eigentlich alle eindeutig einen Zeitrahmen von drei bis fünf Jahren. Das hängt natürlich ab vom Fachgebiet, wie viel Bewegung es dort gibt, wie viele neue Erkenntnisse es gibt. Die Grundregel ist, dass die Haltbarkeit von Leitlinien drei bis fünf Jahren beträgt. Das ist auch das, worauf wir uns mit dieser Regel fünf Jahre beziehen.

Volker Bahr: Das mag sinnvoll sein, es entspricht aber zumindest nicht meinem Erfahrungskontext in der Rheumatologie, dass innerhalb von drei Jahren Leitlinien aktualisiert würden.

Ulrich Siering: Das war auch nicht die Frage, ob die aktualisiert werden. Einschlusskriterium ist, die Leitlinie ist maximal fünf Jahre alt. Ein zweites Einschlusskriterium ist, die Leitlinie ist gültig. Das heißt, wenn der Leitlinienautor sagt, meine Leitlinie ist drei Jahre gültig, dann würden wir die, wenn sie 2011 erstellt worden ist, sodass sie 2014 ungültig wurde, im Bericht nicht berücksichtigen.

Volker Bahr: Zur Folge hat das: Die grundlegende EULAR-Leitlinie von 2009 ist deswegen nicht mehr drin, wohl aber das Update von 2013.

Corinna Ernsting: Genau.

Volker Bahr: Da sind wir wieder bei der Frage Hintergrundinformation.

Corinna Ernsting: Das habe ich jetzt nicht verstanden. Das Update der EULAR-Leitlinie ist doch im Bericht enthalten. Oder habe ich Sie jetzt falsch verstanden?

Volker Bahr: Völlig richtig, das Update ist enthalten, aber das Dokument, worauf es fußt, nämlich die 2009er-Version, nicht mehr.

Corinna Ernsting: Richtig.

Moderator Jürgen Windeler: Gut, dann haben wir das auch festgestellt. Ich freue und bedanke mich, dass Sie dagewesen sind. Ich wünsche Ihnen eine angenehme Heimreise und schöne Feiertage. Ich schließe die Sitzung.

Anhang A – Dokumentation der Stellungnahmen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen.....	A 2
A.1.1 – Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V.....	A 2
A.1.2 – Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft	A 9
A.1.3 – Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e. V.....	A 11
A.1.4 – medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	A 18
A.1.5 – Pfizer Pharma GmbH.....	A 25

A.1 – Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen

A.1.1 – Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V.

Autoren:

- Krüger, Klaus



Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zum Vorbericht

[V14-02] Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für ein DMP Rheumatoide Arthritis

Insgesamt spiegelt diese erste Version eine sorgfältige Recherche der existierenden Empfehlungen und Leitlinien wieder. Optimierbar erscheint der Bericht vor allem in der Bewertung, was relevant ist und was nicht.

Dabei fällt auf, dass sich der Bericht im Wesentlichen auf die einzelnen Empfehlungen stützt, nicht aber auf den erklärenden Text dazu. Dadurch gehen zum Teil wichtige Informationen verloren (z. B. gibt die deutsche S3 Leitlinie selbstverständlich ein Therapieziel an, was in der Empfehlung mündet, regelmäßig die Krankheitsaktivität zu überwachen – im Text steht dann, wozu das Sinn macht), was den Autoren vereinzelt (z. B. Diskussion zu Rehabilitation) bewusst wird.

Zwei Bewertungen beruhen unseres Erachtens auf Fehlbewertungen

4.4.4.3 Kardiovaskuläres Risikomanagement bei Patienten mit rheumatoider Arthritis

Zu diesem Versorgungsaspekt gibt es Recommendations der EULAR (Ann Rheum Dis 2010;69:325–331. doi:10.1136/ard.2009.113696), die zwar gesichtet wurden, aber unseres Erachtens fehleingeschätzt sind.

Zu

4.4.7 Schulung der Versicherten

gibt es auch EULAR Recommendations (Zangi HA, et al. Ann Rheum Dis 2015;0:1–9. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206807), die wohl der Recherche entgangen sind, und eine Good Clinical Practice Point in der deutschen S3 Leitlinie.

Generell stellt sich nach Durchsicht des Vorberichts die Frage, wie die DMP-Richtlinie weiterentwickelt wird. Wie werden weitere Aspekte, die nicht aus den Leitlinien kommen, dort integriert? Das betrifft:

5 Aussagen der Leitlinien ohne Empfehlungscharakter

Die Klassifikationskriterien können nicht aus Leitlinien kommen, sind aber für die Versorgung relevant, weil sie Basis für alle klinischen Studien sind. Hierzu gibt es seit 2010 neue Kriterien, auf die sich die führenden Fachgesellschaften der Welt verständigt haben. Die 1987 Kriterien sind auch noch relevant, weil sie den meisten existierenden Studien zugrunde liegen.

Malignome unter TNF-a-Antagonisten

Wer wird hierzu die notwendige Primärdatensichtung durchführen?

A3.4.4.2.4 Durchführung/Monitoring und Sicherheitsaspekte der DMARD Therapie

Hierzu werden alle Empfehlungen als nicht relevant eingestuft. Es gibt allerdings viele Empfehlungen, als Beispiel sei hier das Tuberkulose-Screening genannt, deren Effektivität gesichert nachgewiesen ist. Wie kommen diese wichtigen Aspekte in die DMP-Richtlinie?

Das Gleiche gilt für Impfungen, Schwangerschaft, Infektionen, perioperatives Management und das Monitoring über Bildgebung. Das sind essentielle Elemente der Versorgung in einem DMP berücksichtigt werden müssen, sonst gefährden wir die Erkrankten.

Darüber hinaus finden sich zu den einzelnen Therapeutika Einschätzungen, die wir bitten noch einmal zu überprüfen, weil sie an der gelebten Evidenz vorbeigehen.

Ad: A.3.4.4.2.2.1 Initiale Therapie mit csDMARD

"Eine weitere Leitlinie nennt neben MTX auch Sulfasalazin als Mittel der Wahl."

Kommentar: Als einzige Leitlinie trifft SIGN11 diese Feststellung, die als heute nicht mehr haltbar gelten kann. Als einzige Belege nennt die Leitlinie zwei Metaanalysen, von denen eine (Felson 1990) heute nur noch historisch interessant ist, weil sie Studien bewertete, die vom Patientengut, Bemessenskriterien und Dosierungen nicht mehr dem heutigen Vorgehen entsprechen. Die zweite Metaanalyse (Donahue 2008) wertete durchwegs Studien aus, in denen Sulfasalazin in voller Dosis (2 x 1 g) mit Mtx in unterdosierter Form und nur oral (Startdosis 7.5 mg/W., Höchstdosis 15 mg/W.) verglichen wurde. Die Aussage einer Gleichwertigkeit beider Substanzen als Starttherapie sollte daher nicht in ein DMP übernommen werden.

Ad: Kombinationstherapie mehrerer csDMARD

"Eine Leitlinie gibt mit hohem GoR eine negative Empfehlung für den Einsatz von Mtx + Leflunomid und begründet das mit einer erhöhten Toxizität dieser Kombination. Die Empfehlung ist für ein DMP potenziell relevant."

Kommentar: Auch diese Aussage erfolgt nur in einer der verwendeten Leitlinien, der kanadischen CRA 2012 bio. Eine Zurückstufung dieser Kombination wäre für den Versorgungsalltag in Deutschland sehr problematisch: Sie ist seit vielen Jahren die meistverwendete Kombination (siehe Daten der Kerndokumentation des DRFZ) und neben Mtx+Cyclosporin und Mtx+Sulfasalazin+Hydroxychloroquin eine von nur drei DMARD-Kombinationen, die sich in RCTs als effektiv erwiesen haben. Die Aussage der kanadischen Leitlinie bezieht sich vorwiegend auf ein Blackbox Warning der FDA (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm218679.htm>), in dem über 46 Fälle von schweren hepatischen Nebenwirkungen unter Kombination von Leflunomid mit anderen potenziell hepatotoxischen Substanzen, darunter in einem Teil der Fälle Mtx, im Zeitraum 2002 - 2009 berichtet wurde, ohne dass hier nähere Einzelheiten zu

den Fällen (wie häufig Mtx+Leflunomid? Welche weiteren relevanten Faktoren?) dargestellt wurden. Weitere Evidenz für eine "erhöhte Toxizität" gibt es nicht, insbesondere ist weder in der kanadischen Leitlinie noch in Studien ein Vergleich mit der Toxizität der weiteren verwendeten DMARD-Kombinationen erfolgt, so daß der Terminus "erhöht" für diese Kombination die tatsächliche Datenlage nicht widerspiegelt.

Ad: A.3.4.4.2.3 Therapie mit bDMARD

"Eine Leitlinie gibt mit hohem LoE die Empfehlung, dass TCZ (intravenös) zur Therapie bei Patienten mit moderater bis schwerer RA nur bei MTX-Unverträglichkeit angezeigt ist. Liegt keine Unverträglichkeit vor, sollte die MTX-Therapie weitergeführt werden. Die Empfehlung ist für ein DMP potenziell relevant."

Kommentar: Zum Zeitpunkt des Erscheinens der BSR13-LL war TCZ noch nicht subkutan verfügbar, unterdessen wurde in kontrollierten Studien die Gleichwertigkeit der s.c.Gabe gezeigt. Eine DMP-Empfehlung sollte sich daher auf beide Applikationsformen beziehen, umso mehr als im Versorgungsalltag die Ressourcen für i.v.Therapie in rheumatologischen Praxen limitiert sind. Die Formulierung "nur bei Mtx-Unverträglichkeit angezeigt" bezieht sich auf die spezifisch für Großbritannien gültigen NICE-Guidelines. In Deutschland kann TCZ gemäß Zulassungsstatus und in Anbetracht der in Studien gezeigten Gleichwertigkeit durchaus auch bei Mtx-Verträglichkeit eingesetzt werden (monotherapeutisch oder in Kombi mit Mtx).

"2 Leitlinien geben mit hohen GoR Empfehlungen für eine Therapie speziell mit RTX. So ist eine Behandlung angezeigt bei Rheumafaktor-positiven Patienten oder Kontraindikationen gegen TNF- α -Antagonisten. Die Empfehlungen sind für ein DMP relevant."

Kommentar: In mehreren Studien wurde gezeigt, daß RTX bei RF-positiven Patienten besser als bei RF-negativen wirkt. Jedoch konnte nie gezeigt werden, daß RTX bei RF-positiven Patienten besser als die übrigen Biologika wirkt. Insofern kann nicht die DMP-Empfehlung abgeleitet werden, daß RTX bei solchen Patienten der Vorrang gegenüber TNF-Inhibitoren, Tocilizumab und Abatacept gegeben werden sollte, ebensowenig bei Kontraindikationen gegen TNF-Inhibitoren der Vorrang gegenüber Tocilizumab und Abatacept.

A.3.4.4.2.2.4 Durchführung / Monitoring und Sicherheitsaspekte der DMARD-Therapie - csDMARD

"Die jeweilige Dosierung von MTX sollte immer für jeden Patienten individuell erfolgen (CRA 2012 bio [GoR \uparrow , LoE \downarrow]). Die MTX-Gabe sollte oral oder parenteral erfolgen und relativ schnell auf die übliche Maximaldosis von 25 mg pro Woche erhöht werden. Bei unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit einer oralen Verabreichung sollte eine parenterale Gabe in Betracht gezogen werden (CRA 2012 bio [GoR \uparrow , LoE \uparrow])."

Kommentar: Nach Erscheinen der kanadischen Leitlinie wurden Studienergebnisse publiziert (Schiff 2014), die zeigen, daß die Grenzdosis der Bioverfügbarkeit von Mtx bei oraler Gabe bei 15 mg/Woche

liegt. Die Angaben im DMP sollten somit berücksichtigen, dass Dosissteigerungen oberhalb 15 mg nur parenteral einen Mehrwert bringen.

A.3.4.4.2.4 Durchführung / Monitoring und Sicherheitsaspekte der DMARD-Therapie - bDMARD

"Eine Leitlinie gibt mit niedrigen GoR oder alternativ niedrigen LoE Empfehlungen zum Monitoring und spezifische Sicherheitsaspekte bei Patienten mit RA unter Tocilizumab-Therapie. Die Empfehlungen sind für ein DMP nicht relevant."

Kommentar: Auch wenn die in der BSR2013-LL gegebenen TCZ-Empfehlungen ohne GoR und LoE erfolgten und damit den formellen Kriterien dieser LL-Recherche nicht genügten, sind die Inhalte für den Versorgungsalltag und damit auch für ein DMP rheumatoide Arthritis von großer Bedeutung, da sie wichtige potenzielle Sicherheitsprobleme wie z.B. Darmperforation bei Diverticulitis berühren, die sich in diversen Untersuchungen als Sicherheitsrisiko unter TCZ-Therapie erwiesen haben.

Gleiches gilt für die in der BSR 2011-LL formulierten Sicherheitsaspekte unter RTX-Therapie.

Herzinsuffizienz

"Für Patienten mit RA und Herzinsuffizienz-NYHA-Stadium III / IV mit einer Ejektionsfraktion $\leq 50\%$ wird der Einsatz von TNF- α -Antagonisten nicht empfohlen (ACR 2012 [GoR fehlt, LoE \downarrow]). Eine gleichlautende Empfehlung gibt die Leitlinie BSR 2010 antiTNF ab, mit dem Zusatz, dass Patienten im NYHA-Stadium I / II nur unter Vorbehalt eine Behandlung mit TNF- α -Antagonisten erhalten können (BSR 2010 antiTNF [GoR \uparrow , LoE \uparrow]). Sollte sich unter einer TNF- α -Antagonisten-Therapie eine Herzinsuffizienz entwickeln oder es zu einer Symptomverschlechterung kommen, sollte die Therapie unterbrochen werden (BSR 2010 antiTNF [GoR \downarrow , LoE \downarrow])."

Kommentar: Alle Aussagen (und Kontraindikationen) zu TNF-Inhibitoren und Herzinsuffizienz gehen auf eine einzige Studie zurück (ATTACH, Chung et al. 2003). In dieser Studie wurde IFX placebokontrolliert in den Dosierungen 5 mg/kg und 10 mg/kg zur Behandlung der Herzinsuffizienz getestet. In der (nach heutigen Maßstäben überdosierten) 10 mg-Gruppe, nicht aber unter 5 mg oder Placebo kam es gehäuft zu Dekompensationen. Aus dieser Studie, der niemals weitere Untersuchungen folgten, wurde eine generelle KI für TNF-Blocker bei Herzinsuffizienz NYHA III/IV abgeleitet, die (trotz fehlender weiterer Daten) bis heute Bestand hat. Zeitgleich mit ATTACH wurde in der RENEWAL-Studie (Mann DL et al 2004) auch Etanercept placebokontrolliert zur Behandlung der Herzinsuffizienz erprobt, hierbei zeigten sich weder positive noch negative Effekte. Für Etanercept besteht deshalb keine mit der Herzinsuffizienz verbundene KI.

Für das DMP ist konkret zu empfehlen, die nicht evidenzbasierte Formulierung, "dass Patienten im NYHA-Stadium I / II nur unter Vorbehalt eine Behandlung mit TNF- α -Antagonisten erhalten können", nicht zu übernehmen. Ferner muss explizit darauf hingewiesen werden, dass für Etanercept die KI nicht besteht.

Intraartikuläre Glukokortikoid-Therapie

"3 Leitlinien geben mit niedrigen GoR Empfehlungen zur schnellen Symptomkontrolle bei Patienten mit RA mittels intraartikulärer Glukokortikoid-Injektion, jedoch nicht öfter als 3 bis 4-mal pro Jahr in dasselbe Gelenk. Aufgrund der niedrigen GoR sind die Empfehlungen für ein DMP nicht relevant."

Kommentar: Die additive intraartikuläre Glukokortikoidgabe bei hoher Aktivität in einzelnen Gelenken ist ein fester und wichtiger Bestandteil des Therapieplans. Dramatische positive Kurzzeit- und Langzeiteffekte dieses Therapieelements sind in mehreren randomisiert-kontrollierten Studien gezeigt worden (Beispiele CIMESTRA-Studie, Hetland ML et al 2010/2012, OPERA-Studie, Hørslev-Petersen K et al 2015). Auch wenn die in den LL gegebenen Empfehlungen formell für das DMP nicht relevant sind, muss das Therapieverfahren selbst aufgrund evidenzbasiert eindeutiger Datenlage im DMP verankert werden.

Prof. Dr. med. Klaus Krüger

Literatur:

Ann Rheum Dis 2010;69:325–331. doi:10.1136/ard.2009.113696

Zangi HA, et al. Ann Rheum Dis 2015;0:1–9. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206807

Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. The comparative efficacy and toxicity of second-line drugs in rheumatoid arthritis. Results of two metaanalyses. Arthritis Rheum 1990; 33: 1449 - 1461.

Donahue KE, Gartlehner G, Jonas DE et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. Ann Intern Med 2008; 15: 124 - 134.

Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B. Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. Ann Rheum Dis 2014; 73: 1549 - 1551.

Chung ES, Packer M, Lo KH et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α , in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. Circulation 2003; 107: 3133 - 3140.

Mann DL, McMurray JJ, Packer M et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). Circulation 2004; 109: 1594 - 1602.

Hetland ML, Stengaard-Pedersen K, Junker P et al. Radiographic progression and remission rates in early rheumatoid arthritis – MRI bone oedema and anti-CCP predicted radiographic progression in the 5-year extension of the double-blind randomised CIMESTRA trial. Ann Rheum Dis 2010; 69: 1789 - 1795.

Hetland ML, Østergaard M, Ejbjerg B et al. Short- and long-term efficacy of intra-articular injections with betamethasone as part of a treat-to-target strategy in early rheumatoid arthritis: impact of joint

area, repeated injections, MRI findings, anti-CCP, IgM-RF and CRP. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 851 - 856.

Hørslev-Petersen K, Hetland ML, Ørnbjerg LM et al. Clinical and radiographic outcome of a treat-to-target strategy using methotrexate and intraarticular glucocorticoids with or without adalimumab induction: a 2-year investigator-initiated, double-blinded, randomised, controlled trial (OPERA). *Ann Rheum Dis* 2015; online Oc 21, doi:10.1136/annrheumdis-2015-208166.

A.1.2 – Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft

Autoren:

- Pleyer, Uwe



DOG
Deutsche Ophthalmologische
Gesellschaft

Gesellschaft
für Augenheilkunde

Schriftliche Stellungnahme zum Vorbericht

„Rheumatoide Arthritis: IQWiG legt vorläufige Ergebnisse von Leitlinien-Recherche vor“ IQWiG Infodienst vom 09.10.2015

05.11.2015

Der IQWiG-Bericht zum geplanten DMP Rheumatoide Arthritis beschreibt nur an einer Stelle auf Seite 111 (Dokumentenseite 97, 3. Spiegelstrich) der pdf-Datei die Augenbeteiligung:

„§ ...

§ Untersuchung auf Beschwerden, die auf eine Vasculitis, eine Beteiligung der HWS, der Lungen oder Augen hinweisen,

§ ...

Beurteilung der Relevanz für ein DMP

Eine Leitlinie gibt mit fehlenden GoR und LoE Empfehlungen zu Regelmäßigkeit und Umfang beziehungsweise Inhalt der Verlaufskontrolle bei Patienten mit RA. Aufgrund der mehrheitlich fehlenden Angaben zu GoR und LoE kann keine Aussage hinsichtlich der DMP-Relevanz gemacht werden.“

Dies überrascht sehr, da Augenärzte häufig an dem “Disease Management” der rheumatoiden Arthritis beteiligt sind:

Eine Augenbeteiligung tritt bei bis zu 25% der Patienten mit rheumatoider Arthritis auf und kann sich klinisch als Leitsymptom der Erkrankung präsentieren (1). Alle Strukturen des Sehorgans können betroffen sein. Im Vordergrund des Erkrankungsspektrums stehen Keratokonjunktivitis sicca, Episkleritis und Skleritis sowie ulzerative Keratitiden. Neben einem häufig vorkommenden (sekundären) Sjögren-Syndrom stellen Skleritis, Episkleritis sowie Keratitis klinisch schwerwiegende Komplikationen dar. Bei der rheumatoiden Arthritis muss eine Skleritis bei einer Prävalenz bei bis zu 6 % als eine schwere Komplikation der Grunderkrankung angesehen werden [2] die oft einer systemischen immunsuppressiven Therapie bedarf. Dabei ist das Vorliegen und die Schwere sowie der Verlauf der Augenbeteiligung relevant für die Entscheidung welche systemische Therapie durchgeführt. Diese systemische Therapie wird dann meist in Absprache zwischen Rheumatologen oder Hausarzt und Augenarzt festgelegt.

In der Versorgung von Patienten mit rheumatoider Arthritis kommt dem Augenarzt eine wichtige Rolle zu. Diagnostische, präventive und therapeutische Maßnahmen sind in der Betreuung der Betroffenen unter fachärztlicher Leitung nötig.

Falls auch Kinder mit Rheuma (JIA) in das neue DMP eingeschlossen werden sollen, soll bitte die entsprechende Leitlinie berücksichtigt werden: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/045-012l_S2k_Uveitis_bei_juveniler_idiopathischer_Arthritis_Diagnostik_Therapie_2011-12.pdf . Leider hat das IQWiG die JIA ausgeschlossen (“wird im Rahmen dieses Berichts nicht betrachtet”; s. S. 16 pdf des IQWiG-Vorberichtes).

Ref:

Feist E, Pleyer U. Diseases of the outer eye in rheumatoid arthritis.
Z Rheumatol. 2010;69:403-10.

Galor A, Thorne JE: Scleritis and peripheral ulcerative keratitis. Rheum Dis Clin North Am 2007, 33:835-854, vii.

A.1.3 – Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e. V.

Autoren:

- Clausen, Jürgen
- Faubel, Ursula



Stellungnahme der Deutschen Rheuma-Liga zum Vorbericht der systematischen Leitlinienrecherche und –bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für ein DMP Rheumatoide Arthritis [V14-02]

I. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien.

Zu A.6.2 – Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Leitlinien mit Ausschlussgründen.

Folgende Literaturstelle wurde mit dem Vermerk „Nicht E10“ aus dem Vorbericht ausgeschlossen (S. 120 – 121):

Gaujoux-Viala C, Gossec L, Cantagrel A, Dougados M, Fautrel B, Mariette X et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology for managing rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2014; 81(4): 287-297.

Als Begründung wird angegeben, dass es sich hierbei nicht um eine „evidenzbasierte“ Leitlinie handele.

Die Deutsche Rheuma-Liga (DRL) möchte darauf hinweisen, dass zum einen die Leitlinie von Gaujoux-Viala et al. (2014) hauptsächlich auf der EULAR-Leitlinie basiert (**EULAR 2013 bio**), die sehr wohl in den Vorbericht eingeschlossen wurde und als „evidenzbasiert“ klassifiziert wurde. Zum anderen geben Gaujoux-Viala et al. (2014) in Ihrer Arbeit zu 15 von 18 ihrer Empfehlungen den Evidenzgrad an! Zusätzlich wird der Grad der Übereinstimmung der Autoren zu den einzelnen Empfehlungen angegeben. Die DRL ist daher der Auffassung, dass die Arbeit von Gaujoux-Viala et al. (2014) hätte einbezogen werden müssen.



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

Zu 4 „Ergebnisse“ und A.3.4 „Synthese der Empfehlungen“

1. Einzelne, gesonderte Anmerkungen

Laut einer Übersichtsarbeit aus dem Jahre 2009 ist immer noch unklar, ob bestimmte Ernährungsweisen (wie z.B. eine vegetarische oder mediterrane Diät) einen Einfluss auf die Symptome einer RA haben [11]. Solange hier keine deutlichen, klinisch relevanten Effekte bekannt sind, sollte eine Aufnahme in ein DMP nicht erfolgen (S. 11, S. 56). Für eine Nahrungsergänzung mit Omega-3-Fettsäuren hingegen gibt es Hinweise für moderate Verbesserungen bezüglich Schmerzen und Gelenkschwellungen und andere Symptome der RA [17]. Hier ist sicherlich weitere Forschung notwendig, aber die DRL teilt die im Vorbericht vertretene Ansicht (S. 16, S. 93), dass eine entsprechende Nahrungsergänzung potentiell DMP relevant ist.

Die Krankheitsaktivität sollte nicht mehr oder nicht mehr nur ausschließlich über die DAS28-Skala erfolgen (S. 17, S. 95). Die beiden bedeutenden Organisationen ACR und EULAR empfehlen in klinischen Studien entweder die Anwendung des SDAI-Index oder einen booleschen Ansatz [8]. Letzterer wird auch für den Einsatz in der klinischen Praxis vorgeschlagen, alternativ zum CDAI-Index. Der boolesche Ansatz und der CDAI-Index sind somit aus Sicht der DRL DMP relevant.

Für die Schulung von Betroffenen konnten keine DMP relevanten Empfehlungen identifiziert werden (S. 17, S. 60, S. 101). Es ist aber gezeigt worden, dass die Schulung von Betroffenen (beispielweise) zur Therapietreue bei RA spezifischen Bewegungsprogrammen beiträgt [13,14]. Auch bei Interventionen zur Steigerung der Adhärenz zur medikamentösen Therapie sind indikationsübergreifend positive Effekte berichtet worden [3]. Hinzu kommt, dass für die meisten Patienten mit RA eine patientenorientierte Versorgung („patient-centered care“), zu der auch Informationen und Aufklärung gehören, besonders wichtig sind im Vergleich zu anderen Aspekten wie Wartezeiten, Medikation etc. [5]. Die Schulung und Aufklärung von Betroffenen ist somit aus Sicht der DRL absolut DMP relevant.



Auf Seite 52 werden sowohl „sportliche Aktivitäten“ als auch „Bewegungsübungen“ als nicht DMP relevant klassifiziert (im Kontrast zur Angabe im Fazit, S. 21). Aus Sicht der DRL sind aber gerade diese beiden Elemente zentrale Eckpfeiler der Therapie für Patienten mit rheumatoider Arthritis. Übersichtsarbeiten zeigen, dass Sport und Bewegungsprogramme (wie z.B. das Funktionstraining der DRL) Schmerzen und Erschöpfungssyndrome verringern und Funktionalität und Leistungsfähigkeit der Betroffenen verbessern [4,12,20]. Diese Ergebnisse werden auch von aktuellen randomisierten Studien [2,15,22] und Beobachtungsstudien [16,18,21] unterstützt. Darüber hinaus fördern solche Programme die Motivation durch das gesellige Miteinander in der Gruppe, fördern den Austausch unter Betroffenen und stellen eine langfristige Hilfe zur Selbsthilfe dar. Sportliche Aktivitäten, Bewegungsübungen und Physiotherapie sind aus Sicht der DRL DMP relevant.

Die Durchführung einer routinemäßigen Überprüfung auf das Vorliegen einer latenten tuberkulösen Infektion vor Beginn einer TNF-alpha Therapie wird im Vorbericht als „nicht DMP relevant“ klassifiziert (S. 74, S. 82 - 83). Dies steht im Gegensatz zur Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie e.V. [6] und zu allgemeinen Sicherheitsbedenken. TNF-alpha spielt eine zentrale Rolle bei der Bildung des Granuloms, wodurch eine Infektion mit Mycobakterien in der latenten Phase gehalten wird und eine aktive Tuberkulose verhindert wird [7]. Eine Elimination von TNF-alpha durch TNF-alpha-Blocker muss unter solchen Bedingungen vermieden werden. Aus Sicht der DRL ist die Patientensicherheit immer an erster Stelle zu setzen und daher die Einbeziehung der routinemäßigen Überprüfung auf eine latente Tuberkulose absolut DMP relevant.

2. Sammelanmerkungen

Aus Sicht des Bundesverbandes der Deutschen Rheuma-Liga, basierend auf langjährigen Erfahrungen, sind folgende Elemente für ein DMP Rheumatoide Arthritis nicht nur lediglich als „potenziell relevant“ sondern **auf jeden Fall** als „**DMP relevant**“ einzustufen:

- Patienten mit Verdacht auf eine rheumatoide Arthritis müssen frühzeitig an einen Rheumatologen überwiesen werden (S. 10, S.49).
- Möglichst früher Beginn einer intensiven Therapie nach Diagnosestellung. Oberstes Therapieziel ist die Remission. Kann keine Remission erreicht werden, wird eine Minimierung der Krankheitsaktivität angestrebt (S.10, S. 12, S. 49, S. 51, S. 59).



- Eine Physiotherapiebehandlung zur kurzzeitigen Symptomlinderung und zur Erhöhung der Gelenkflexibilität und Muskelkraft (S. 11, S. 53).
- Eine Ergotherapiebehandlung verbessert die Funktionalität, vermittelt, wie Gelenke geschont werden können und vermindert die Schmerzen bei Betroffenen mit RA (S. 11, S. 53).
- Orthesen können die Schmerzen bei Betroffenen mit RA lindern (S. 11, S. 54).
- Die regelmäßige Überprüfung und Anpassung der medikamentösen Therapie (S.11, S. 12, S. 58, S. 60) ist wichtig, um Remission oder zumindest eine niedrige Krankheitsaktivität erreichen zu können.
- Patienten mit RA leiden üblicherweise unter einer Vielzahl an krankheitsassoziierten und / oder therapieassoziierten Komorbiditäten. Am häufigsten sind hierbei kardiovaskuläre Erkrankungen [1]. Die kardiovaskulär bedingte Mortalität bei RA-Patienten ist gegenüber der Durchschnittsbevölkerung deutlich (um bis zu 50%) erhöht [9,10,19]. Die multidisziplinäre Prävention und Behandlung muss deshalb in einem DMP RA verankert sein (S. 17, S. 79).

Referenzliste

1. J. A. Avina-Zubieta, J. Thomas, M. Sadatsafavi, A. J. Lehman, and D. Lacaille (2012) Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann.Rheum.Dis.* 71(9), pp. 1524-1529.
2. S. R. Cima, A. Barone, J. M. Porto, and Abreu de (2013) Strengthening exercises to improve hand strength and functionality in rheumatoid arthritis with hand deformities: a randomized, controlled trial. *Rheumatol.Int.* 33(3), pp. 725-732.
3. S. Clifford, N. Barber, R. Elliott, E. Hartley, and R. Horne (2006) Patient-centred advice is effective in improving adherence to medicines. *Pharm.World Sci* 28(3), pp. 165-170.



4. F. Cramp, S. Hewlett, C. Almeida, J. R. Kirwan, E. H. Choy, T. Chalder, J. Pollock, and R. Christensen (2013) Non-pharmacological interventions for fatigue in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst.Rev* 8, p. CD008322.
5. D. de Boer, D. Delnoij, and J. Rademakers (2013) The importance of patient-centered care for various patient groups. *Patient Educ Couns.* 90(3), pp. 405-410.
6. R. Diel, B. Hauer, R. Loddenkemper, B. Manger, and K. Kruger (2009) [Recommendations for tuberculosis screening before initiation of TNF-alpha-inhibitor treatment in rheumatic diseases]. *Z Rheumatol.* 68(5), pp. 411-416.
7. S. Ehlers (2005) Why does tumor necrosis factor targeted therapy reactivate tuberculosis? *J Rheumatol.Suppl* 74, pp. 35-39.
8. D. T. Felson, J. S. Smolen, G. Wells, B. Zhang, L. H. van Tuyl, J. Funovits, D. Aletaha, C. F. Allaart, J. Bathon, S. Bombardieri, P. Brooks, A. Brown, M. Matucci-Cerinic, H. Choi, B. Combe, Wit M. de, M. Dougados, P. Emery, D. Furst, J. Gomez-Reino, G. Hawker, E. Keystone, D. Khanna, J. Kirwan, T. K. Kvien, R. Landewe, J. Listing, K. Michaud, E. Martin-Mola, P. Montie, T. Pincus, P. Richards, J. N. Siegel, L. S. Simon, T. Sokka, V. Strand, P. Tugwell, A. Tyndall, Heijde D. van der, S. Verstappen, B. White, F. Wolfe, A. Zink, and M. Boers (2011) American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum.* 63(3), pp. 573-586.
9. S. E. Gabriel (2008) Cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis. *Am.J Med* 121(10 Suppl 1), pp. S9-14.
10. S. E. Gabriel (2008) Why do people with rheumatoid arthritis still die prematurely? *Ann.Rheum.Dis.* 67 Suppl 3, p. iii30-iii34.
11. K. B. Hagen, M. G. Byfuglien, L. Falzon, S. U. Olsen, and G. Smedslund (2009) Dietary interventions for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst.Rev* (1), p. CD006400.
12. E. Hurkmans, F. J. van der Giesen, T. P. Vliet Vlieland, J. Schoones, and E. C. Van den Ende (2009) Dynamic exercise programs (aerobic capacity and/or muscle strength training) in patients with rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst.Rev* (4), p. CD006853.
13. J. L. Jordan, M. A. Holden, E. E. Mason, and N. E. Foster (2010) Interventions to improve adherence to exercise for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst.Rev* (1), p. CD005956.



14. K. E. MacPherson, A. M. Ezzat, J. Leese, and L. C. Li. Effects of interventions that aim to increase exercise adherence in people with arthritis: A best evidence synthesis. *Arthritis Rheum.* 64[Supplement 10], 2434. 2012.
15. V. L. Manning, M. V. Hurley, D. L. Scott, B. Coker, E. Choy, and L. M. Bearne (2014) Education, self-management, and upper extremity exercise training in people with rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Care Res (Hoboken.)* 66(2), pp. 217-227.
16. K. Mattukat, D. Rennert, I. Brandes, I. Ehlebracht-König, K. Kluge, and W. Mau (2014) Short- and long-term effects of intensive training and motivational programme for continued physical activity in patients with inflammatory rheumatic diseases. *Eur.J Phys.Rehabil.Med* 50(4), pp. 395-409.
17. E. A. Miles and P. C. Calder (2012) Influence of marine n-3 polyunsaturated fatty acids on immune function and a systematic review of their effects on clinical outcomes in rheumatoid arthritis. *Br.J Nutr.* 107 Suppl 2, p. S171-S184.
18. B. Nordgren, C. Friden, I. Demmelmaier, G. Bergstrom, I. E. Lundberg, A. B. Dufour, and C. H. Opava (2015) An outsourced health-enhancing physical activity programme for people with rheumatoid arthritis: exploration of adherence and response. *Rheumatology.(Oxford)* 54(6), pp. 1065-1073.
19. V. Picerno, F. Ferro, A. Adinolfi, E. Valentini, C. Tani, and A. Alunno (2015) One year in review: the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin.Exp.Rheumatol.* 33(4), pp. 551-558.
20. S. A. Rongen-van Dartel, H. Repping-Wuts, M. Flendrie, G. Bleijenberg, G. S. Metsios, W. B. van den Hout, C. H. van den Ende, G. Neuberger, A. Reid, P. L. van Riel, and J. Fransen (2015) Effect of Aerobic Exercise Training on Fatigue in Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken.)* 67(8), pp. 1054-1062.
21. A. Stavropoulos-Kalinoglou, G. S. Metsios, J. J. Veldhuijzen van Zanten, P. Nightingale, G. D. Kitas, and Y. Koutedakis (2013) Individualised aerobic and resistance exercise training improves cardiorespiratory fitness and reduces cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Ann.Rheum.Dis.* 72(11), pp. 1819-1825.
22. M. A. Williams, E. M. Williamson, P. J. Heine, V. Nichols, M. J. Glover, M. Dritsaki, J. Adams, S. Dosanjh, M. Underwood, A. Rahman, C. McConkey, J. Lord, and S. E. Lamb (2015) Strengthening And stretching for Rheumatoid Arthritis of the Hand (SARAH). A randomised controlled trial and economic evaluation. *Health Technol.Assess.* 19(19), pp. 1-222.

A.1.4 – medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Autoren:

- Bahr, Volker
- Brandt, Andreas
- Dieg, Oliver

Stellungnahme

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

zum Vorbericht V14-02 „Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für ein DMP Rheumatoide Arthritis“ vom 1.10.2015

Autoren:

Volker Bahr, Oliver Dieg, Dr. Andreas Brandt

**Stellungnahme der medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
zum Vorbericht V14-02 „Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie
Extraktion relevanter Empfehlungen für ein DMP Rheumatoide Arthritis“ vom
1.10.2015**

1. Einleitung

Der pharmazeutische Unternehmer medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH nimmt Stellung zum Vorbericht „Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für ein DMP Rheumatoide Arthritis“ als Hersteller der Wirkstoffe bzw. Arzneimittel Azathioprin (Azamedac[®]), Leflunomid (Leflunomid medac), Methotrexat (metex[®], MTX medac) und Sulfasalazin (Sulfasalazin medac), allesamt zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis zugelassen.

2. Berichtskritik

2.1 Die Verfasser des Vorberichtes geben an, dass sie als deutsche Leitlinie SCHNEIDER et al. einschließen^{1, 2}, wegen fehlender Evidenzbasierung („nicht E10“) jedoch nicht KRÜGER et al.³.

Diese nicht näher begründete Wertung hat als Folge, dass die Verfasser für die Entwicklung eines deutschen Disease Management Programms zur Rheumatoiden Arthritis auf die differenzierten und an die deutsche Versorgungssituation angepassten „Handlungsempfehlungen zur sequenziellen medikamentösen Therapie“ verzichten möchten.

medac bittet diese Wertung zu überprüfen und zu überdenken.

2.2 An vielen Stellen des Vorberichtes wird auf den herausragenden Stellenwert des Wirkstoffs Methotrexat zur Behandlung der Rheumatoiden Arthritis hingewiesen. Gleichwohl möchte medac anmerken, dass zur Behandlung der Rheumatoiden Arthritis zugelassenes Methotrexat in den verschiedenen Darreichungsformen Tablette⁴, Injektionslösung⁵, Fertigspritze⁶ und Fertigpen⁷ und in den Dosierungen von 2,5 mg bis 30 mg verfügbar ist.

2.2 BRAUN et al. beschreiben, dass parenteral verabreichtes Methotrexat nicht nur eine höhere Effektivität gegenüber oral verabreichtem Methotrexat aufweist, sondern

darüber hinaus auch ein Wechsel zu subkutanem MTX die Nonresponder-Rate zu mimimieren vermag⁸. Zusätzlich beschreiben europäische Behandlungsleitlinien (SMOLEN et al.), dass eine höhere initiale Dosierung von Methotrexat eine höhere Effektivität des Wirkstoffes in der Behandlung erzielt⁹.

medac wertet diese Empfehlungen als DMP-relevant.

2.3 Die Verfasser des Vorberichtes geben an, dass hinsichtlich der Kombinationstherapie Methotrexat und Leflunomid als potenziell hepatotoxische Wirkstoffe „eine Leitlinie eine negative Empfehlung“ ausspreche¹. medac hat eine Literaturstelle mit dieser dezidierten Wertung nicht identifizieren können. Die Aussage der Verfasser „Eine Kombinationstherapie aus MTX und Leflunomid sollte nur unter Vorbehalt eingesetzt werden“ ist jedenfalls aus Sicht von medac nicht mit der kanadischen Leitlinie zu begründen. Dort steht „should be used with caution“¹⁰, was medac mit „Umsicht“ oder „Achtsamkeit“ übersetzt.

DMP-relevant wären daher aus Sicht von medac Empfehlungen zur Erfahrung der behandelnden Ärzte sowie zur regelhaften Laborkontrolle bei der in Deutschland seit vielen Jahren bewährten Kombinationstherapie Methotrexat und Leflunomid.

2.4 Die Wirkung von Methotrexat in Kombinationstherapien mit bDMARDs besteht neben der reinen Effektivität des Wirkstoffes auch in der positiven Eigenschaft, die Autoantikörperbildung in der Therapie biotechnologischer Wirkstoffe zu minimieren und so deren Immunogenität vorzubeugen^{11, 12, 13, 14, 15}. Diese können damit in Kombinationstherapie eine höhere Effektivität als in Monotherapie entfalten¹⁶.

DMP-relevant wären daher aus Sicht von medac zum einen der Hinweis auf den zulassungskonformen Einsatz vieler bDMARDs in Kombination mit Methotrexat.

DMP-relevant wären daher aus Sicht von medac zum anderen ein Hinweis auf den wirkerhaltenden und –verstärkenden Effekt der Kombinationstherapie vieler bDMARDs in Kombination mit Methotrexat.

3. Schlussfolgerung

Die gewählte Bewertungsmethodik im vorliegenden vorläufigen Vorbericht V14-02 erscheint nach Meinung von medac hinsichtlich der deutschen Literatur bei der

Entwicklung eines deutschen DMP nicht angemessen und sollte entsprechend angepasst werden.

Ferner wäre aus Sicht von medac bei der medikamentösen Therapie mit Methotrexat eine stärkere Beachtung der Therapieoptimierung durch Dosierungen und Darreichungsformen für die Entwicklung eines deutschen DMP Rheumatoide Arthritis wünschenswert.

4. Abkürzungsverzeichnis

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

5. Literaturverzeichnis

- ¹ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für ein DMP Rheumatoide Arthritis. Vorbericht (vorläufige Bewertung), Version 1.0 vom 1.10.2015, Köln 2015
- ² Schneider M, Lelgemann M, Abholz HH, Blumenroth M, Flügge C, Gerken M et al. Interdisziplinäre Leitlinie: Management der frühen rheumatoiden Arthritis [online]. 08.2011 [Zugriff: 23.10.2015]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-002l_S3_Management_fruhe_rheumatoide_Arthritis_2011-verlaengert.pdf.
siehe IQWiG-Vorbericht: A.5 Literatur 9
- ³ Krüger K, Wollenhaupt J, Albrecht K, Alten R, Backhaus M, Baerwald C et al., Handlungsempfehlungen zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis 2012: adaptierte EULAR Empfehlungen und aktualisierter Therapiealgorithmus [online]. 07.2012 [Zugriff: 23.10.2015]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-

[004I_S1_Medikamentoese_Therapie_rheumatoide_Arthritis_2012-verlaengert.pdf](#).

siehe IQWiG-Vorbericht: A.6.2 Nicht E10 5

4 Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex[®] Tabletten, Wedel November 2014

5 Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex[®] Injektionslösung 7,5 mg/ml, Hamburg Januar 2015

6 Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex[®] 50 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze, Wedel Oktober 2014

7 Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex[®] PEN, Wedel August 2012

8 Braun J et al., Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum.* 2008; 58: 73-81

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

10 Bykerk VP, Akhavan P, Hazlewood GS, Schieir O, Dooley A, Haraoui B et al. Canadian Rheumatology Association recommendations for pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *J Rheumatol* 2012; 39(8): 1559-1582

siehe IQWiG-Vorbericht: A.5 Literatur 19

11 Bendtzen K., Is there a need for immunopharmacologic guidance of anti-tumor necrosis factor therapies? *Arthritis Rheum* 2011; 63: 867-870

12 Ducourau E et al., Antibodies toward infliximab are associated with low infliximab concentration at treatment initiation and poor infliximab maintenance in rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2011, 13: R105

13 Krieckaert CLM. et al., The effect of immunomodulators on the immunogenicity of TNF-Blocking therapeutic monoclonal antibodies: a review. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: 217

- 14 Krieckaert CLM. et al., Immunogenicity of biological therapeutics: from assay to patient. *Curr Opin Rheumatol* 2012; 24: 306-311
- 15 Krieckaert CLM. et al., Methotrexate reduces immunogenicity in adalimumab treated rheumatoid arthritis patients in a dose dependent manner. *Ann Rheum Dis* 2012; doi:10.1136/annrheumdis-2012-201544
- 16 Nam JL., Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis* 2010;69:976-986

A.1.5 – Pfizer Pharma GmbH

Autoren:

- Bücheler, Markus
- Leverkus, Friedhelm
- Volz, Fabian



Stellungnahme der Firma Pfizer Pharma GmbH

(im Folgenden „Pfizer“)

zum

Vorbericht (vorläufige Bewertung) V14-02 vom 9.10.2015

***Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion
relevanter Empfehlungen für ein DMP Rheumatoide Arthritis***

www.pfizer.de

Geschäftsführer: Peter Albiez, Dr. Gabriela Bodea, Martin Fensch, Kathrin Klär-Arlt, Prof. Markus Kosch, Dr. Peter Löschmann, Dr. Andreas Ludäscher, Patric Schulz **Vorsitzender des Aufsichtsrates:** Jürgen Braun – Berlin, Amtsgericht Charlottenburg HRB: 114620 B

Bankverbindung: Citibank Global Markets Deutschland AG & Co KGaA (BLZ [REDACTED] [REDACTED])

1. Vollständigkeit der Leitlinienrecherche

Im vorliegenden Vorbericht wurde im Rahmen der Informationsbeschaffung die S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zum Management der frühen rheumatoiden Arthritis identifiziert und eingeschlossen. Die S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis [1] wurde hingegen ausgeschlossen, weil das Einschlusskriterium E10 (Es handelt sich um eine evidenzbasierte Leitlinie) als nicht erfüllt angesehen wurde. Kriterien für die Klassifizierung als evidenzbasierte Leitlinie waren:

- Empfehlungen beruhen auf einer systematischen Literaturrecherche
- Empfehlungen sind grundsätzlich mit einer Evidenz und / oder Empfehlungseinstufung (LoE und / oder GoR) versehen
- Empfehlungen sind direkt beziehungsweise indirekt mit den Referenzen der ihnen zugrunde liegenden Primär- und / oder Sekundärliteratur verknüpft

Da aus unserer Sicht alle Punkte des Einschlusskriteriums E10 erfüllt sind, ist es nicht nachvollziehbar, warum diese Leitlinie im Rahmen der Leitlinienbewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für ein DMP Rheumatoide Arthritis nicht berücksichtigt wurde.

Daher regen wir an, die S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis ebenfalls in der Bewertung zu berücksichtigen und zur Einschätzung der Relevanz einer Empfehlung für ein DMP Rheumatoide Arthritis heranzuziehen.

2. Empfehlung zur Kombination von bDMARD mit anderen csDMARD

Auf S. 67 des Vorberichts unter der Beurteilung der Relevanz für ein DMP schreibt das IQWiG:

„4 Leitlinien geben mit mehrheitlich hohen GoR oder alternativ hohen LoE die Empfehlung, dass bei unzureichendem Ansprechen einer csDMARD-Therapie (Mono- oder Kombinationstherapie) eine Kombination mit einem bDMARD erfolgen kann. [...] 3 Leitlinien empfehlen dabei explizit die Kombination von Methotrexat und Biologika. Die Empfehlungen sind für ein DMP relevant.“

Da drei eingeschlossene Leitlinien explizit die Kombination von MTX und bDMARD empfehlen und eine Leitlinie anscheinend nur eine Kombination mit einer csDMARD-Therapie (Mono- oder Kombinationstherapie), möchten wir darauf hinweisen, dass alle in Deutschland zugelassenen bDMARD ausschließlich mit MTX kombiniert werden dürfen [2-11]. Die Kombination von bDMARD mit einem oder mehreren csDMARD außer MTX entspräche einem Off-Label-Use.

3. Infliximab+MTX als Initialtherapie

Auf S.66 des Vorberichts wurde gemäß der Leitlinie ACR 2012 [12] der Empfehlung für eine Kombination von Infliximab und MTX ein hoher LoE für Patienten mit früher RA, mit hoher Krankheitsaktivität und gleichzeitigem Vorliegen von ungünstigen prognostischen Faktoren anerkannt und somit als potenziell DMP relevant eingestuft. Für die anderen genannten Biologika (mit oder ohne MTX) hingegen fehlen anscheinend GoR und LoE, was dazu führt, dass keine Aussage hinsichtlich der Relevanz für ein DMP gemacht werden kann:

„Für Patienten mit früher RA, hoher Krankheitsaktivität und gleichzeitigem Vorliegen von ungünstigen prognostischen Faktoren wird eine Initialtherapie mit TNF- α -Inhibitoren (mit oder ohne Kombination von MTX) empfohlen: Etanercept mit oder ohne MTX (ACR 2012 [GoR fehlt, LoE fehlt]), Infliximab + MTX (ACR 2012 [GoR fehlt, LoE \uparrow]), Adalimumab mit oder ohne MTX (ACR 2012 [GoR fehlt, LoE fehlt]), Golimumab mit oder ohne MTX (ACR 2012 [GoR fehlt, LoE fehlt]) oder Certolizumab mit oder ohne MTX (ACR 2012 [GoR fehlt, LoE fehlt]).“

„Eine Leitlinie gibt mit hohem LoE die Empfehlung zum Einsatz von Infliximab + Methotrexat¹⁴ als Initialtherapie bei Patienten mit früher RA mit hoher Krankheitsaktivität und gleichzeitigem Vorliegen von ungünstigen prognostischen Faktoren. Die Empfehlung ist für ein DMP potenziell relevant.“

„Eine Leitlinie gibt mit mehrheitlich fehlenden GoR und LoE Empfehlungen zur Initialtherapie mit TNF- α -Inhibitoren (mit oder ohne MTX). Aufgrund der fehlenden GoR und LoE kann keine Aussage hinsichtlich der DMP-Relevanz gemacht werden.“

Hier muss widersprochen werden, da die Leitlinie ACR 2012 die Gabe aller TNF- α -Inhibitoren (mit oder ohne MTX) mit einem LoE von A und B für Patienten mit früher RA, mit hoher Krankheitsaktivität und gleichzeitigem Vorliegen von ungünstigen prognostischen Faktoren empfiehlt. Die Empfehlung für Infliximab wird dahingehend eingeschränkt, da es ausschließlich für eine Kombination mit MTX und nicht für eine Monotherapie geeignet ist:

“In patients with early RA, the panel also recommends the use of an anti-TNF biologic with or without methotrexate in patients who have high disease activity with poor prognostic features (Figure 1; level of evidence A and B). Infliximab is the only exception and the recommendation is to use it in combination with methotrexate, but not as monotherapy.”
[12, S. 631]

Aufgrund dieser Tatsache gehen wir davon aus, dass die Empfehlung für ein DMP entsprechend angepasst wird und auch die anderen TNF- α -Inhibitoren (mit oder ohne MTX) als Initialtherapie für Patienten mit früher RA, mit hoher Krankheitsaktivität und gleichzeitigem Vorliegen von ungünstigen prognostischen Faktoren für ein DMP empfohlen werden.

4. Empfehlung von Tocilizumab

Auf S. 70 des Vorberichts wird die intravenöse Gabe von Tocilizumab (TCZ) für Patienten mit moderater bis schwerer RA bei MTX-Unverträglichkeit als potenziell relevant für ein DMP eingestuft:

„Eine Leitlinie gibt mit hohem LoE die Empfehlung, dass TCZ (intravenös) zur Therapie bei Patienten mit moderater bis schwerer RA nur bei MTX-Unverträglichkeit angezeigt ist. Liegt keine Unverträglichkeit vor, sollte die MTX¹⁷-Therapie weitergeführt werden. Die Empfehlung ist für ein DMP potenziell relevant.“

Das IQWiG bezieht sich hierbei auf die Leitlinie der British Society for Rheumatology (BSR) and British Health Professionals in Rheumatology (BHRP) von 2013 [13], die sich explizit auf die Behandlung von RA-Patienten mit der intravenösen Gabe von TCZ bezieht.

Wir weisen darauf hin, dass diese Leitlinie die subkutane Gabe von TCZ nicht miteinschließt:

„In addition, the guideline does not cover the use of s.c. TCZ.“ [13, S. 2]

Dies sollte in der Empfehlung für ein DMP explizit betont werden.

5. Keine Berücksichtigung von extrahierten Empfehlungen

Auf S. 67 des Vorberichts wurde folgende Empfehlung mit hohem GoR und LoE aus der kanadischen Leitlinie CRA 2012 bio [14] extrahiert:

„Eine Behandlung mit TNF- α -Antagonisten wird von der Leitlinie CRA 2012 bio für Patienten mit RA empfohlen, die ein unzureichendes Ansprechen auf eine csDMARD-Therapie zeigten.“

Im Abschnitt zur Beurteilung der Relevanz für ein DMP auf S. 70 f. wird diese Empfehlung trotz hohem Empfehlungsgrad (GoR \uparrow und LoE \uparrow) nicht für die Beurteilung der Relevanz für ein DMP herangezogen.

Wir regen deshalb an, diese extrahierte Leitlinienempfehlung im Rahmen der Empfehlung für ein DMP Rheumatoide Arthritis adäquat im Abschlussbericht zu berücksichtigen.

Literatur

1. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie. Handlungsempfehlungen zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis 2012: adaptierte EULAR Empfehlungen und aktualisierter Therapiealgorithmus [online]. 07.2012 [Zugriff: 28.10.2015]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-004l_S1_Medikamentoese_Therapie_rheumatoide_Arthritits_2012-verlaengert.pdf.
2. UCB Pharma. Cimzia® 200 mg Injektionslösung: Fachinformation [online]. Stand: Mai 2015. [Zugriff: 20.10.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. PFIZER PHARMA. Enbrel® 50 mg Injektionslösung in Fertigspritze: Fachinformation [online]. Stand: April 2015. [Zugriff: 20.10.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. AbbVie. Humira® 40 mg Injektionslösung in Fertigspritze: Fachinformation [online]. Stand: Juli 2015. [Zugriff: 20.10.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. MSD SHARP & DOHME. REMICADE® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: April 2015. [Zugriff: 20.10.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Swedish Orphan Biovitrum. Kineret® 100mg/0,67 ml Injektionslösung in Fertigspritze: Fachinformation [online]. Stand: November 2015. [Zugriff: 20.10.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Roche Pharma. MabThera® 1.400 mg Lösung zur subkutanen Injektion: Fachinformation [online]. Stand: Januar 2015. [Zugriff: 20.10.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Bristol-Myers Squibb. ORENCIA® 125 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Fachinformation [online]. Stand: April 2015. [Zugriff: 20.10.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Roche Pharma. RoActemra® i.v. 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: Juli 2015. [Zugriff: 20.10.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. Roche Pharma. RoActemra® s.c. 162 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Fachinformation [online]. Stand: Juli 2015. [Zugriff: 20.10.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
11. MSD SHARP & DOHME. Simponi® 50 mg/100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Fachinformation [online]. Stand: Mai 2015. [Zugriff: 20.10.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
12. Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2012; 64(5): 625–639.

13. Malaviya AP, Ledingham J, Bloxham J, Bosworth A, Buch M, Choy E et al. Supplementary online content for "The 2013 BSR and BHPR guideline for the use of intravenous tocilizumab in the treatment of adult patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2013; 53(7): 1344-1346": full guideline [online]. 2014 [Zugriff: 16.03.2015]. URL: http://www.rheumatology.org.uk/includes/documents/cm_docs/2014/b/bsr_bhpr_guideline_for_the_use_of_intravenous_tocilizumab_in_the_treatment_of_adult_patients_with_rheumatoid_arthritis.pdf.
14. Bykerk VP, Akhavan P, Hazlewood GS, Schieir O, Dooley A, Haraoui B et al. Canadian Rheumatology Association recommendations for pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. J Rheumatol 2012; 39(8): 1559-1582.