



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Baricitinib

Vom 21. September 2017

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	24
4. Verfahrensablauf	24
5. Beschluss	26
6. Anhang	38
6.1 Veröffentlichung Bundesanzeiger	38
B. Bewertungsverfahren	46
1. Bewertungsgrundlagen.....	46
2. Bewertungsentscheidung	46
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	46
2.2 Nutzenbewertung	46
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	46
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen.....	46
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	46
2.2.4 Therapiekosten.....	46
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	47
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	48
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	53
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	54
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	54
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	56

5.1	Stellungnahme: Lilly Deutschland GmbH.....	56
5.2	Stellungnahme: Pfizer Pharma GmbH.....	131
5.3	Stellungnahme: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG	135
5.4	Stellungnahme: Roche Pharma AG.....	149
5.5	Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....	155
5.6	Stellungnahme: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	164
5.7	Stellungnahme: Novartis Pharma GmbH.....	178
5.8	Stellungnahme: UCB Pharma GmbH	182
5.9	Stellungnahme: Janssen-Cilag GmbH.....	192
5.10	Stellungnahme: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie	215
5.11	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	228
5.12	Stellungnahme: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH.....	237
D.	Anlagen	246
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	246
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	268



A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Baricitinib ist der 1. April 2017. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 31. März 2017 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. Juli 2017 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Baricitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur

Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Baricitinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Baricitinib (Olumiant®) gemäß Fachinformation

Baricitinib (Olumiant®) ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Olumiant kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat eingesetzt werden.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Baricitinib als Mono- oder Kombinationstherapie zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben:

- a) für Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren² vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprechen oder diese nicht vertragen haben:
 - Alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie
- b) bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist:
 - biotechnologisch hergestellte DMARDs (bDMARDs) in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit
- c) für Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben:

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

² Ungünstige Prognosefaktoren:

- Nachweis von Autoantikörpern (z. B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid-Antigene)
- Hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS bzw. DAS28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z. B. C-Reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate)
- Frühes Auftreten von Gelenkerosionen

- Wechsel der bDMARD-Therapie (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab; in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1.

Für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis steht eine Vielzahl zugelassener Arzneimittel zur Verfügung. Dazu zählen Arzneimittel der folgenden Wirkstoffklassen und folgende Wirkstoffe:

- Nichtsteroidale Antiphlogistika/Antirheumatika (NSAIDs/NSAR), wobei diese rein symptomatisch zum Einsatz kommen.
- Steroidale Antiphlogistika (Glukokortikoide), z. B. Prednisolon, Methylprednisolon
- Klassische synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika („Basistherapeutika“, cDMARDs), z. B. MTX, Leflunomid, Sulfasalazin
- Weitere Wirkstoffe: D-Penicillamin, parenterales Gold, Ciclosporin sowie Azathioprin
- Biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika („Biologika“, bDMARDs): TNF-alpha-Inhibitoren (Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Infliximab und Golimumab), Abatacept, Anakinra, Rituximab, Tocilizumab, JAK-Inhibitoren (Baricitinib und Tofacitinib) und Sarilumab

Einige Wirkstoffe werden gemäß Zulassung nur bei schweren Formen der rheumatoiden Arthritis eingesetzt, z. B. Rituximab, Ciclosporin oder Azathioprin. Diese Wirkstoffe kommen somit nur für einen Teil der Patienten in Frage und stellen keine zweckmäßige

Vergleichstherapie für einen Großteil der vom Anwendungsgebiet umfassten Patientenpopulation dar.

zu 2.

Für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis kommen keine nicht-medikamentösen Maßnahmen als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.

zu 3.

Es liegen keine Beschlüsse des G-BA in dem Indikationsgebiet vor, die einen patientenrelevanten Nutzen einer Therapie feststellen. Es liegt ein Abschlussbericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 28. Juni 2013 über eine vergleichende Nutzenbewertung von biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln in der Zweitlinientherapie der rheumatoiden Arthritis zu den Wirkstoffen Rituximab, Abatacept, Etanercept, Infliximab, Adalimumab, Certolizumab Pegol, Golimumab, Anakinra und Tocilizumab vor. Des Weiteren liegt ein vorläufiger Berichtsplan des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 21. Februar 2017 über biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe bei rheumatoider Arthritis vor. Darüber hinaus sind die Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i. V. m. § 17 Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln für die Wirkstoffe Adalimumab, Infliximab und Leflunomid zu berücksichtigen. Die Therapiehinweise für Celecoxib und Etanercept sind nach Veröffentlichung der entsprechenden Beschlüsse im Bundesanzeiger rechtskräftig aufgehoben.

zu 4.

Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Die Population im vorliegenden Anwendungsgebiet ist wegen verschiedener Therapiesituationen zu unterteilen in

- a) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren² vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat) ansprechen oder diese nicht vertragen haben.
- b) bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist.
- c) Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

MTX gilt nach dem Stand der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse als Mittel der Wahl in der Erstlinientherapie und ist ebenfalls in der Kombinationstherapie etabliert.

In der Zweitlinientherapie werden die Patienten zunächst nach Vorliegen bzw. Nicht-Vorliegen von ungünstigen Prognosefaktoren² unterschieden. Falls keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und Patienten unzureichend auf eine vorangegangene Therapie mit einem klassischen DMARD angesprochen oder diese nicht vertragen haben, empfiehlt die Leitlinie der European League Against Rheumatism³ (EULAR) den Einsatz eines alternativen klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder

Kombinationstherapie. Weitere Wirkstoffe wie D-Penicillamin, parenterales Gold, Ciclosporin sowie Azathioprin spielen in dieser Therapiesituation aufgrund ihres schlechteren Risiko-Nutzen-Verhältnisses eine untergeordnete Rolle und sind nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst.

Nach Versagen oder Unverträglichkeit der Behandlung mit einem klassischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum wird bei Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren die Anwendung eines Biologikums empfohlen. Für Patienten, die bereits auf mehrere cDMARDs unzureichend ansprechen oder diese nicht vertragen haben, wird ebenfalls der Einsatz eines Biologikums empfohlen. Somit kommt für diese beiden Patientenkollektive als zweckmäßige Vergleichstherapie gleichermaßen der erstmalige Einsatz einer Biologika-Therapie in Frage, obwohl sie sich bezüglich ihrer Vortherapie und dem bisherigen Krankheitsverlauf unterscheiden. Weiterhin wurde von den Vertretern der medizinischen Fachgesellschaften darauf hingewiesen, dass das Vorliegen negativer prognostischer Marker und die Anzahl der Vortherapien in dieser Therapiesituation keinen prädiktiven Wert für den Therapieverlauf besitzen, sodass eine Zusammenfassung zu einer Patientengruppe im vorliegenden Fall als gerechtfertigt angesehen wird. Von der Patientengruppe der bDMARD-naiven Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist, sind demnach sowohl die Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren², die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben, als auch die Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben, umfasst.

Die Leitlinie der EULAR³ empfiehlt den Einsatz des Interleukin-1-Rezeptorantagonisten Anakinra möglichst nur unter Studienbedingungen aufgrund schwächerer Wirksamkeit im Vergleich zu anderen Biologika. Mittel der Wahl sind hier im Allgemeinen TNF-alpha-Inhibitoren. Gleichermäßen als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet sind neben den TNF-alpha-Inhibitoren die Biologika Abatacept und Tocilizumab mit einem von der TNF-alpha-Inhibition abweichenden Wirkprinzip. Der TNF-alpha-Inhibitor Infliximab zeigt gegenüber den anderen Wirkstoffen seiner Klasse ein erhöhtes Nebenwirkungsprofil, insbesondere in Bezug auf infusionsbedingte Reaktionen, weshalb Infliximab bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht weiter berücksichtigt wurde. Bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus den genannten Gruppen sind neben Zulassungsstatus und Erprobungsgrad ebenso Kontraindikationen, Begleiterkrankungen und Nebenwirkungsprofile zu berücksichtigen. Demzufolge werden sowohl für Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem cDMARD ansprechen oder diese nicht vertragen haben, als auch für Patienten, die auf mehrere cDMARDs unzureichend ansprechen oder diese nicht vertragen haben, Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab in Kombination mit MTX oder ggf. als Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Für die Therapiesituation „nach Versagen einer TNF-alpha-Inhibitor-Therapie“ sind explizit die Wirkstoffe Tocilizumab, Abatacept und Rituximab (in Kombination mit MTX) zugelassen. Jedoch ist durch die Zulassung der TNF-alpha-Inhibitoren ein Einsatz dieser nach Versagen einer vorangegangenen TNF-alpha-Inhibitor-Therapie nicht ausgeschlossen, sofern die

³ Smolen JS, *et al.* Ann Rheum Dis 2014;73:492–509.; Smolen JS, *et al.* Ann Rheum Dis 2017;76:960-977.

Anwendungsvoraussetzung, das Versagen von DMARDs, erfüllt ist. Seit Zulassung der TNF-alpha-Inhibitoren konnte ein wachsender Evidenzkörper mit Belegen für die Wirksamkeit dieser Wirkstoffe nach Versagen festgestellt werden. Vor diesem Hintergrund ist in Abhängigkeit von der bisherigen Vortherapie eines Patienten in der o. g. Therapiestufe ebenso der Einsatz eines TNF-alpha-Inhibitors als zweckmäßig anzusehen.

Rituximab ist für Patienten mit einer schweren aktiven rheumatoiden Arthritis, welche ungenügend auf andere DMARDs einschließlich einem oder mehreren TNF-alpha-Inhibitoren ansprechen, geeignet.

Demnach ist für Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben, ein Wechsel der bDMARD-Therapie unter Berücksichtigung folgender Wirkstoffe Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab, jeweils in Kombination mit MTX oder ggf. als Monotherapie bei MTX-Unverträglichkeit zweckmäßig. Die Therapie sollte immer in Abhängigkeit von der Vortherapie gewählt werden und je nach Vortherapie sollte ein Wechsel des Wirkprinzips erwogen werden.

Der JAK-Inhibitor Tofacitinib sowie der Interleukin-Inhibitor Sarilumab stehen erst seit kurzem als Therapieoptionen zur Verfügung. Daher werden diese als nicht „in der praktischen Anwendung bewährt“ betrachtet. Der therapeutische Stellenwert ist derzeit noch nicht abschließend beurteilbar.

Die Wirkstoffgruppe der Glukokortikoide findet aufgrund ihrer stark antiphlogistischen Wirkqualität, in der Regel zeitlich begrenzt als Hochdosistherapie oder oral in niedriger Dosierung auch als „Brückentherapie“ zu Behandlungsbeginn bis zum Ansprechen der Basistherapie Anwendung. Sie stellen ebenso eine wichtige Therapieoption bei malignen Krankheitsverläufen dar, können eine Basistherapie jedoch nicht ersetzen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Baricitinib zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten wie folgt bewertet:

Patientenübergreifende Aspekte

Der pharmazeutische Unternehmer hat in seinem Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis die Ergebnisse der Studie JADV (RA-BEAM) vorgelegt. In der JADV-Studie wurden für die Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis relevante Therapieziele untersucht und die Studie ist daher grundsätzlich für eine Bewertung des Zusatznutzens von Baricitinib bei Patienten mit rheumatoider Arthritis geeignet. In dieser Studie wurden ausschließlich Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren sowie Patienten, welche mit einem oder mehreren cDMARDs vorbehandelt wurden, eingeschlossen. Somit kommen alle Patienten der JADV-Studie für eine erstmalige Biologika-Therapie in Frage (Patientengruppe b). Die Patientenkollektive „Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren², die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht

vertragen haben“ sowie „Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben“ unterscheiden sich aufgrund ihrer Vortherapie und dem bisherigen Krankheitsverlauf. Zum Zeitpunkt der Entscheidung für eine bDMARD-Therapie sind die Patienten jedoch in einer klinisch vergleichbaren (bDMARD-naiven) Therapiesituation und auf Ebene des Therapieziels als vergleichbar zu bewerten. Dies rechtfertigt, dass in der vorliegenden Nutzenbewertung, abweichend von den in der Beratung benannten Teilpopulationen, die Gesamtstudienpopulation der JADV-Studie zur Nutzenbewertung herangezogen wird. Darüber hinaus ist die Beurteilung des Sicherheitsprofils eines neuartigen Wirkprinzips der JAK-Inhibition auf Grundlage einer größeren Population möglich.

- a) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren² vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben

Für Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren² vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, ist der Zusatznutzen für Baricitinib (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Baricitinib (weder als Monotherapie, noch in Kombination mit MTX) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

- b) bDMARD-naive Patienten, für die eine Behandlung mit bDMARDs erstmalig angezeigt ist

Für bDMARD-naive Patienten, für die eine Behandlung mit bDMARDs erstmalig angezeigt ist (darunter sowohl Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren², die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben, als auch Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben), ist der Zusatznutzen für Baricitinib (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab nicht belegt.

Begründung für Patientenpopulation b1:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Baricitinib als Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden keine Daten vorgelegt, so dass der Zusatznutzen von Baricitinib als Monotherapie nicht belegt ist.

Begründung für Patientenpopulation b2:

Basis der Nutzenbewertung ist die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte 52-wöchige randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie JADV. Dabei handelt es sich um eine multizentrische, aktiv kontrollierte, dreiarmige Phase-III Studie zum Vergleich von Baricitinib in Kombination mit MTX mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab in Kombination mit MTX bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die ein unzureichendes Ansprechen gegenüber MTX gezeigt haben und zuvor keine Therapie mit bDMARDs erhalten hatten. Bei allen Patienten lagen ungünstige Prognosefaktoren vor. Insgesamt wurden 1307 Patienten randomisiert, nach Region und Gelenkerosionsstatus stratifiziert und einer Behandlung mit Baricitinib+MTX (n=488) oder Adalimumab+MTX (n=330) oder Placebo+MTX (n=489) zugewiesen. Der Placebo+MTX-Arm ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant. Die Studiendauer betrug 52 Wochen. Baricitinib wurde fachinformationskonform 1-mal täglich oral verabreicht, Adalimumab wurde zulassungsgemäß alle 2 Wochen als subkutane Injektion verabreicht. Sowohl im Interventionsarm als auch im Vergleichsarm erfolgte jeweils eine subkutane Placebo-Injektion bzw. eine orale Placebogabe. In beiden Armen wurde die individuelle stabile MTX-Dosis der letzten 8 Wochen vor Studieneinschluss fortgeführt.

Es handelt sich bei allen eingeschlossenen Patienten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses um Patienten, welche erstmalig für ein biotechnologisches DMARD in Frage kommen. Auch wenn diese beiden Teilpopulationen aufgrund von Vortherapie und Krankheitsverlauf unterschiedlich sind, sind sie mit Beginn der bDMARD-Therapie aus klinischer Perspektive vergleichbar. Zwischen den beiden ursprünglichen Teilpopulationen konnte keine Effektmodifikation identifiziert werden, so dass die beiden Teilpopulationen in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte als vergleichbar zu betrachten sind.

Eine Abweichung gegenüber der ursprünglichen Unterteilung in zwei Gruppen wird im Nachgang zur mündlichen Anhörung vor dem Hintergrund der vergleichbaren Krankheitsschwere, gestützt auch durch die Ausführungen der Fachgesellschaften zur Vergleichbarkeit der Therapiesituation der Patienten zu Beginn einer erstmaligen bDMARD-Therapie, als gerechtfertigt angesehen. Darüber hinaus ist eine validere Aussage bezüglich des Sicherheitsprofils von Baricitinib auf Grundlage einer größeren Patientenzahl möglich.

Der primäre Endpunkt der Studie ist die ACR20-Response zu Woche 12 und als sekundäre Endpunkte wurden die Remission ($SDAI \leq 3,3$), Krankheitsaktivität ($DAS28\text{-hsCRP} \leq 3,2$), Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen zu Woche 24 und zu Woche 52 erfasst.

Da es sich bei der rheumatoiden Arthritis um eine chronische Erkrankung mit Langzeittherapie handelt, wurde für die vorliegende Bewertung der Datenschnitt zu Woche 52 abgebildet und herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für Patientenpopulation b2

Mortalität

Die Gesamtmortalität unterschied sich nicht statistisch signifikant zwischen den beiden Behandlungsgruppen Baricitinib+MTX und Adalimumab+MTX.

Morbidität

Die Morbidität wird in der vorliegenden Bewertung anhand von Remission ($SDAI \leq 3,3$), niedrige Krankheitsaktivität ($DAS28\text{-}hsCRP \leq 3,2$), krankheitsspezifischer Symptome (Anzahl druckschmerzhafter Gelenke, Anzahl geschwollener Gelenke, Schmerz, Morgensteifigkeit, Fatigue), Krankheitsaktivität, Gesundheitszustand sowie körperlicher Funktionsstatus dargestellt.

Remission ($SDAI \leq 3,3$)

Eine Remission – erhoben mittels des Simplified Disease Activity Index (SDAI) - wird als patientenrelevant betrachtet. Der SDAI ist ein klinisches Konstrukt, das sich aus Informationen zu druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken, zum *hsCRP* als Entzündungsparameter und zur Krankheitsaktivität die sowohl vom Patienten als auch vom Untersucher auf einer VAS angegeben werden zusammensetzt. Eine Remission wird über das Erreichen eines $SDAI \leq 3,3$ operationalisiert. Zu Woche 52 erreichten 22,6% der Patienten im Baricitinib+MTX-Arm sowie 17,9% im Adalimumab+MTX-Arm einen $SDAI \leq 3,3$. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Der Endpunkt „Remission“ wurde in der Studie JADV darüber hinaus über den CDAI und die boolesche Definition nach ACR-EULAR erhoben. Für keinen der vorgelegten Operationalisierungen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

niedrige Krankheitsaktivität ($DAS28\text{-}hsCRP \leq 3,2$)

Eine niedrige Krankheitsaktivität stellt – erhoben mittels des $DAS28\text{-}hsCRP$ – einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Der $DAS28\text{-}hsCRP$ bewertet die Krankheitsaktivität der rheumatoiden Arthritis und kombiniert Informationen zu druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken, zum Entzündungsparameter (*hsCRP*) sowie zur vom Patienten auf einer VAS angegebenen Krankheitsaktivität. Eine niedrige Krankheitsaktivität durch das Erreichen eines $DAS28\text{-}hsCRP \leq 3,2$ stellt ein patientenrelevantes Therapieziel dar. Für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität ($DAS28\text{-}hsCRP \leq 3,2$) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Interventionsarmen (RR 1,14 [95 %-KI 1,00; 1,30]; p-Wert=0,059).

Der Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ wurde in der Studie JADV darüber hinaus mit dem CDAI und SDAI erhoben. Für die Operationalisierung der niedrigen Krankheitsaktivität als $CDAI \leq 10$ liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor (RR 1,14 [95 %-KI 1,00; 1,29]; p-Wert=0,055). Für die ebenfalls dargestellte Operationalisierung der Krankheitsaktivität über den $SDAI \leq 11$ lässt sich hingegen ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Baricitinib ableiten (RR 1,16 [95 %-KI 1,01; 1,32]; p-Wert=0,031). Es ist anzumerken, dass die Effektschätzer zur niedrigen Krankheitsaktivität, operationalisiert über $DAS28\text{-}hsCRP \leq 3,2$ bzw. $CDAI \leq 10$, statistisch zwar nicht signifikant sind, jedoch in ihrer Richtung und Größenordnung die statistisch signifikanten Ergebnisse der Operationalisierung als $SDAI \leq 11$ stützen.

Anzahl druckschmerzhafter Gelenke

Es wurden 28 Gelenke auf Druckschmerzhaftigkeit untersucht. Mittels einer 2-Punkte-Skala wurde der Grad des Druckschmerzes der Gelenke ermittelt. Für die mittlere Veränderung für den patientenrelevanten Endpunkt Anzahl druckschmerzhafter Gelenke lässt sich ein

statistisch signifikanter Unterschied von Baricitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX ableiten (-10,0 vs. -9,0; LSMD -0,9 [95 %-KI -1,6; -0,1]; p-Wert=0,032). Die klinische Relevanz dieses Effektes lässt sich jedoch nicht abschließend beurteilen, da das 95% Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt (Hedges' g: -0,1 [-0,3; 0,0]).

Anzahl geschwollener Gelenke

Es wurden 28 Gelenke auf Schwellung untersucht. Mittels einer 2-Punkte-Skala wurde der Grad der Schwellung der Gelenke ermittelt. Für die mittlere Veränderung für den patientenrelevanten Endpunkt Anzahl geschwollener Gelenke lässt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Baricitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX ableiten (-8,2 vs. -7,4; LSMD -0,9 [95 %-KI -1,5; -0,2]; p-Wert=0,007). Da das 95 % Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz aber nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt (Hedges' g: -0,2 [-0,3; 0,0]), lässt sich die klinische Relevanz dieses Unterschieds nicht abschließend beurteilen.

Schmerz (VAS)

Das Symptom Schmerz wird patientenberichtet mittels einer visuellen Analogskala erfasst. Diese umfasst eine Skala von 0 mm (kein Schmerzen) bis 100 mm (stärkste vorstellbare Schmerzen). Es handelt sich um ein patientenrelevantes Symptom. Für die mittlere Veränderung für den patientenrelevanten Endpunkt Krankheitsaktivität (VAS) ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Baricitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX (-36,8 vs. -30,4; LSMD -5,9 [95 %-KI -9,1; -2,6]; p-Wert <0,001). Die klinische Relevanz dieses Effektes lässt sich jedoch nicht abschließend beurteilen, da das 95% Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt (Hedges' g: -0,25 [-0,40; -0,11]).

Krankheitsaktivität (VAS)

Die Krankheitsaktivität wird patientenberichtet mittels einer visuellen Analogskala erfasst. Die Patienten wurden gebeten, die Schwere der Symptome zu beurteilen, wobei ein Wert von 0 mm „keine Symptome“ und ein Wert von 100 mm „stärkste vorstellbare Symptome“ bedeutet. Für die mittlere Veränderung für den patientenrelevanten Endpunkt Krankheitsaktivität (VAS) ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Baricitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX (-36,7 vs. -31,2; LSMD -6,0 [95 %-KI -9,2; -2,8]; p-Wert <0,001). Die klinische Relevanz dieses Effektes lässt sich aber nicht abschließend beurteilen, da das 95% Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt (Hedges' g: -0,26 [-0,40; -0,12]).

Es ergibt sich jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Gelenkerosionsstatus, sodass für die mittlere Veränderung der Krankheitsaktivität (VAS) bei Patienten mit ≥ 3 Gelenkerosionen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Baricitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX vorliegt (LSMD -7,82 [95 %-KI -11,61; -4,03]; p-Wert <0,001), wohingegen für Patienten mit 1-2 Gelenkerosionen und Seropositivität kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil aus den Analysen resultiert.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wird patientenberichtet mittels einer visuellen Analogskala erfasst, auf welcher der Patient seinen Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung einschätzt.

Dabei steht 0 mm für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 mm für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand. Für die mittlere Veränderung für den patientenrelevanten Endpunkt Gesundheitszustand, erfasst mittels EQ-5D VAS, zeigt sich ein statistisch signifikanter, positiver Effekt zugunsten von Baricitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX (19,9 vs. 13,3; LSMD 7,4 [95 %-KI 4,2; 10,7]; p-Wert <0,001). Die klinische Relevanz dieses Effektes lässt sich jedoch nicht abschließend beurteilen, da das 95 % Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt (Hedges' g: 0,32 [0,18; 0,46]).

Morgensteifigkeit

Die Morgensteifigkeit beschreibt eine Einschränkung der Beweglichkeit der Gelenke, die direkt nach dem Aufwachen von den Patienten wahrgenommen wird. Die Dauer der Morgensteifigkeit in Minuten wurde mittels eines ePRO-Tablets oder eines elektronischen Tagebuchs erhoben. Für den patientenrelevanten Endpunkt Morgensteifigkeit zeigt sich für den Median der Differenzen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Baricitinib+MTX (-50,0 vs. -22,0; Median der Differenzen -13,0 [95 %-KI -30,0; 0,0]; p-Wert = 0,033). Die klinische Relevanz dieses Effektes lässt sich allerdings nicht abschließend beurteilen, da das 95 % Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse aus ANCOVA) nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt (Hedges' g: -0,18 [-0,36; 0,01]).

Fatigue (FACIT-F)

Für den patientenrelevanten Endpunkt Fatigue, erhoben mittels FACIT-F, zeigt sich für die mittlere Veränderung von Studienbeginn zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Baricitinib+ MTX (10,8 vs. 9,8; LSMD 1,3 [95 %-KI 0,1; 2,6]; p-Wert = 0,033). Die klinische Relevanz dieses Effektes lässt sich aber nicht abschließend beurteilen, da das 95 % Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse aus ANCOVA) nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt (Hedges' g: 0,15 [0,01; 0,29]).

Körperlicher Funktionsstatus (Verbesserung HAQ-DI um $\geq 0,22$ Punkte)

Der Patientenfragebogen (Health Assessment Questionnaire - Disability Index, HAQ-DI) erfasst den körperlichen Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens. Er besteht aus 8 Domänen (Anziehen/Ankleiden, Körperpflege, Aufstehen, Essen, Gehen, Hygiene, Erreichbarkeit von Gegenständen, Greifen und Allgemeine tägliche Aktivitäten). Die Items zu diesen 8 Domänen werden jeweils auf einer 4-Punkte-Likert-Skala beantwortet wobei ein Wert von 0 „ohne Schwierigkeiten bedeutet und ein Wert von 3 „unfähig zur Durchführung“. Über die Mittelwerte der einzelnen Domänen wird der Funktionsstatus berechnet. Für den patientenrelevanten Endpunkt körperlicher Funktionsstatus (Verbesserung HAQ-DI um $\geq 0,22$ Punkte) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Baricitinib+MTX gegenüber der Vergleichsbehandlung mit Adalimumab+MTX (67,6 % vs. 58,2 %; RR= 1,14 [95 %-KI 1,03; 1,27]; p-Wert=0,016).

Lebensqualität

Health Survey Short Form 36 (SF-36)

Beim Health Survey Short Form 36 (SF-36) handelt es sich um ein Instrument um die Lebensqualität zu messen. In der Bewertung wurde die körperliche Summenskala (PCS)

sowie die psychische Summenskala (MCS) des generischen Lebensqualitäts-Fragebogens SF-36 herangezogen. Die Relevanzschwelle von ≥ 5 wird in der vorliegenden Indikation als eine geeignete MID für die Summenskalen des SF-36 angesehen.

SF-36v2 akut-körperlicher Summenscore

Aus den Auswertungen zum Anteil der Patienten, die zu Woche 52 eine Verbesserung des körperlichen Summenscores des SF-36v2akut um ≥ 5 Punkte erreichten, lässt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Baricitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX ableiten (60,0 % vs. 51,8 %; RR= 1,14 [95 %-KI 1,00; 1,29]; p-Wert=0,047).

SF-36v2 akut-psychischer Summenscore

Für die Auswertungen zum Anteil der Patienten, die zu Woche 52 eine Verbesserung des psychischen Summenscores des SF-36v2akut um ≥ 5 Punkte erreichten, zeigte sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Nebenwirkungen

SUE

Für den Endpunkt SUE zeigt sich für die Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Nachteil von Baricitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX (7,8 % vs. 3,9 %; RR 1,98 [1,07; 3,66], p=0,027).

Auch für diesen Endpunkt ergibt sich, in Analogie zum Morbiditätsendpunkt „Krankheitsaktivität (VAS)“ eine Effektmodifikation durch das Merkmal Gelenkerosionsstatus, sodass für SUE ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Baricitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX nur für Patienten mit ≥ 3 Gelenkerosionen resultiert (RR 2,81 [95 %-KI 1,32; 5,96]), wohingegen für Patienten mit 1-2 Gelenkerosionen und Seropositivität kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil aus den Analysen resultiert.

Abbruch wegen UE

Für den patientenrelevanten Endpunkt Abbruch wegen UE ergibt sich kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil von Baricitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX.

Infektionen

Für den patientenrelevanten Endpunkt Infektionen (UE der Systemorganklasse [SOC] „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“) zeigt sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil von Baricitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX.

Schwerwiegende Infektionen

Für den patientenrelevanten Endpunkt Schwerwiegende Infektionen (SUE der Systemorganklasse [SOC] „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ lässt sich kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil von Baricitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX ableiten.

Spezifische UE

In der Darstellung der UE mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in mindestens einem der Studienarme sowie aller SUE und Abbrüche wegen UE mit einer Häufigkeit von ≥ 1 % zeigen sich keine auffälligen Unterschiede zwischen den Gruppen.

Gesamtbewertung für Patientenpopulation b2

Für bDMARD-naive Patienten, welche erstmalig für ein biotechnologisches DMARD in Frage kommen, wird eine Gesamtbetrachtung durchgeführt. Auch wenn die beiden ursprünglichen Teilpopulationen aufgrund von Vortherapie und Krankheitsverlauf unterschiedlich sind, sind sie mit Beginn der bDMARD-Therapie aus klinischer Perspektive vergleichbar. Dies ermöglicht auch eine validere Aussage zum Sicherheitsprofil, da die Auswertungen auf einer größeren Patientenzahl basieren.

Zusammenfassend zeigen sich für Patienten, die für eine bDMARD-Therapie erstmalig in Frage kommen, sowohl positive, als auch negative Effekte.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich anhand des körperlichen Funktionsstatus (HAQ-DI) sowie anhand der niedrigen Krankheitsaktivität ($SDAI \leq 11$) ein statistisch signifikanter Vorteil für Baricitinib+MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab+MTX. Es bleibt festzuhalten, dass sich in weiteren Morbiditätsendpunkten für die Gesamtpopulation der Patienten, die für eine Therapie mit bDMARDs erstmalig in Frage kommt, weitere statistisch signifikante Vorteile ergeben, auch wenn eine abschließende Bewertung der klinischen Relevanz der weiteren positiven Effekte nicht möglich ist.

In der Kategorie der Lebensqualität lässt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Baricitinib+MTX für den körperlichen Summenscore des SF-36 (v2 akut) erkennen.

In der Kategorie schwerwiegende Nebenwirkungen (SUE) zeigt sich für die Population b2 ein höherer Schaden von Baricitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX.

In der Gesamtschau werden in der hier abgebildeten Gesamtpopulation der Studie die Vorteile in den Endpunktkategorien Morbidität sowie Lebensqualität durch die Nachteile bei den Nebenwirkungen aufgehoben, so dass für Baricitinib+MTX gegenüber der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab+MTX der Zusatznutzen nicht belegt ist. Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie des Addendums erachtet der G-BA den Zusatznutzen für Baricitinib+MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab+MTX für die Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, die erstmalig für eine bDMARD-Therapie in Frage kommen, als nicht belegt.

c) Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben

Für Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen, ist der Zusatznutzen für Baricitinib (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie mit Baricitinib (als Monotherapie oder in Kombination mit MTX) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zu Grunde gelegt. Die Anzahl der Patienten in der gesamten GKV-Zielpopulation liegt in einer plausiblen Größenordnung. Die Angaben für die einzelnen Fragestellungen sind teilweise nicht nachvollziehbar und mit Unsicherheiten versehen und können daher nicht abschließend bewertet werden.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Olumiant® (Wirkstoff: Baricitinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 22. August 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004085/WC500223723.pdf

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und ein Patientenausweis zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für das medizinische Fachpersonal enthält Anweisungen zum Umgang mit den durch Baricitinib bedingten Lipidveränderungen, zu Infektionen und zur Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit.

Die Therapie sollte durch einen in der Diagnose und Behandlung der rheumatoiden Arthritis erfahrenen Arzt begonnen werden.

Der Einsatz des Arzneimittels ist auch vor dem Hintergrund eines neuen Wirkprinzips und der damit verbundenen noch bestehenden Unsicherheiten im Risikoprofil gegenüber etablierten Therapien sorgfältig abzuwägen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. September 2017).

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen. Dabei bleibt unberücksichtigt, dass gegebenenfalls die Behandlung aufgrund eines Nicht-Ansprechens oder aufgrund von Unverträglichkeit früher abgebrochen wird. Die Abbruchkriterien entsprechend der Fachinformation der einzelnen Wirkstoffe sind bei der Anwendung der Arzneimittel zu berücksichtigen.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Behandlungsdauer je Behandlung	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel			
Baricitinib	1 x täglich	kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a			
Methotrexat	1 x wöchentlich	kontinuierlich	52
Leflunomid	1 x täglich	kontinuierlich	365
Sulfasalazin	2-3 x täglich	kontinuierlich	365
Chloroquinphosphat	1 x täglich	kontinuierlich	322
Hydroxychloroquinsulfat	1-2 x täglich	kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b und c			
Adalimumab	jede 2. Woche	kontinuierlich	26
Etanercept	1 x wöchentlich	kontinuierlich	52
Certolizumab pegol	jede 2. Woche	kontinuierlich	26
Golimumab	1 x monatlich	kontinuierlich	12
Abatacept	1 x wöchentlich	kontinuierlich	52
Tocilizumab	1 x wöchentlich	kontinuierlich	52
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c			
Rituximab	1 - 2 Zyklen pro Jahr (Zyklus: 2 Infusionen bei Zyklusdauer von 24 Wochen)	kontinuierlich	2 - 4

Verbrauch:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern ein Festbetrag vorliegt, wird dieser der Kostenberechnung zugrunde gelegt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem

Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung ab 18 Jahren von 76,3 kg⁴, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“, angenommen. Folglich bleiben patientenindividuelle Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern unberücksichtigt.

Die empfohlene Dosis von Baricitinib zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis beträgt 4 mg täglich als Tablette.

Klassische cDMARDs

Die empfohlene Dosis von MTX umfasst eine mögliche Dosierung von 7,5 mg/ Woche bis maximal 20 mg/ Woche. Auch wenn patientenindividuell geringere Dosierungen verwendet werden, so entspricht eine Spanne von 7,5 – 20 mg/ Woche der Zulassung von MTX in der Indikation rheumatoide Arthritis.

Die in der Fachinformation empfohlene Dosis von Leflunomid beträgt einmal täglich 10-20 mg oral, je nach Krankheitsschwere. Die vorgesehene Aufsättigungsdosis von 100 mg einmal täglich über 3 Tage bleibt für die Kostendarstellung unberücksichtigt.

Chloroquinphosphat ist entsprechend der Fachinformation im Rahmen einer Dauertherapie in der Indikation rheumatoide Arthritis gewichtsabhängig mit einer maximalen Tagesdosis von 4 mg/kg KG (entsprechend max. 2,5 mg Chloroquin) indiziert. Bei einem angesetzten Gewicht von 76,3 kg ergibt sich somit eine maximale Tagesdosis von 305,2 mg Chloroquinphosphat (entsprechend 190,8 mg Chloroquin). Die Fachinformation schlägt eine Einstiegsdosierung von täglich 250 mg Chloroquinphosphat (155 mg Chloroquin) vor. Kumulative Gesamtdosierungen von 1 g Chloroquin pro Kilogramm Körpergewicht oder 50 – 100 g Gesamtdosis können zu einer Schädigung der Retina führen. Deshalb sollte eine kumulative Gesamtdosis 50 g Chloroquin nicht überschritten werden. Daraus resultiert, dass bei einer täglichen Einnahme von 250 mg Chloroquinphosphat die kumulative Gesamtdosis von 50 g Chloroquin nach 322 Therapietagen erreicht wird und somit maximal 322 Behandlungstage pro Jahr in die Jahrestherapiekosten eingehen.

Für Hydroxychloroquinsulfat sieht die Fachinformation zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis eine Erhaltungsdosis von einer Filmtablette 1-2mal täglich vor, was einer Dosierung von 200-400 mg/Tag entspricht; die Dosierung ist gewichtsabhängig anzupassen. Bei einem angesetzten Gewicht von 76,3 kg ergibt sich laut Fachinformationsempfehlung das Einnahmeschema von 2 Tabletten à 200 mg täglich. Die Anfangsdosis von 2-bis 3-mal täglich 400-600 mg wird für die Kostendarstellung nicht berücksichtigt.

Bei aktiver rheumatoider Arthritis sieht die Fachinformation nach initialer Auftitrierung eine Tagesdosis von 2 x 2 Tabletten á 500 mg (täglich 2000 mg) Sulfasalazin vor; eine Erhöhung auf 3 x 2 Tabletten (3000 mg) ist möglich. Demnach wird der Berechnung eine Spanne von täglich 2000 – 3000 mg zu Grunde gelegt.

⁴ Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2013: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2013. [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile]

bDMARDs

Die empfohlene Dosierung von Adalimumab beträgt 40 mg subkutan jede zweite Woche. Die Induktionsdosis von 80 mg, welche für die erste Behandlung mit Adalimumab erforderlich ist, wird für die Kostendarstellung nicht berücksichtigt.

Etanercept wird laut Fachinformation subkutan zweimal wöchentlich in einer Dosis von 25 mg oder alternativ einmal wöchentlich als 50 mg-Dosis verabreicht. Für die 50 mg Dosierung sind Biosimilars auf dem Markt verfügbar, so dass die Jahrestherapiekosten für die 1x wöchentlich 50 mg Dosierung wirtschaftlicher sind und hier dargestellt werden.

Die empfohlene Dosis von 200 mg Certolizumab pegol wird als subkutane Injektion alle 2 Wochen verabreicht; alternativ ist auch die Verabreichung von 400 mg alle 4 Wochen möglich. Die Induktionsphase (Injektionen mit 400 mg 2 und 4 Wochen nach der ersten Gabe), welche für die Behandlung mit Certolizumab pegol erforderlich ist, bleibt für die Kostendarstellung unberücksichtigt.

Die empfohlene Dosierung von Golimumab beträgt 50 mg subkutan einmal im Monat.

Abatacept wird laut Fachinformation einmal wöchentlich mit einer Dosis von 125 mg durch subkutane Injektion verabreicht. Die intravenöse Aufsättigungsdosis, welche für die Behandlung mit Abatacept optional ist, bleibt für die Kostendarstellung unberücksichtigt.

Tocilizumab soll laut Angaben in der Fachinformation einmal pro Woche subkutan (162 mg) verabreicht werden.

Rituximab wird im Allgemeinen in Behandlungszyklen verabreicht. Ein Zyklus besteht aus der empfohlenen Dosierung zweier i. v. Infusionen von je 1000 mg im Abstand von 2 Wochen, gefolgt von einer mindestens 24-wöchigen Pause vor optionaler Initiierung weiterer Zyklen. Die Notwendigkeit weiterer Zyklen wird patientenindividuell bestimmt, so dass für die Kostenberechnung max. 2 Zyklen pro Jahr zu Grunde gelegt werden.

Zur Kombination mit MTX

Golimumab, Abatacept sowie Rituximab sind laut Fachinformation nur zusammen mit MTX indiziert. Eine Anwendung als Monotherapie bei MTX-Kontraindikation ist nicht vorgesehen. Im Gegensatz dazu sind Adalimumab, Etanercept, Certolizumab pegol sowie Tocilizumab in Analogie zum zu bewertenden Wirkstoff Baricitinib in Kombination mit MTX oder ggf. bei Unverträglichkeit oder Kontraindikation als Monotherapie vorgesehen.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Dosierung	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel				
Baricitinib	4 mg	4 mg/Tag	98 Tab	365 Tab
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a				
Methotrexat	7,5 - 10 mg	7,5 - 20 mg/Woche	30 Tab	52 - 104 Tab
Leflunomid	10 - 20 mg	10 - 20 mg/Tag	100 Tab	365 Tab
Sulfasalazin	500 mg	2000 - 3000 mg/Tag	300 Tab	1460 - 2190 Tab

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Dosierung	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
Chloroquin-phosphat	250 mg	250 mg/Tag	100 Tab	322 Tab
Hydroxy-chloroquinsulfat	200 mg	400 mg/Tag	100 Tab	730 Tab
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b und c				
Adalimumab	40 mg	40 mg/alle 2 Wochen	6 FP	26 FP
Etanercept	50 mg	50 mg/Woche	12 FS	52 FS
Certolizumab pegol	200 mg	200 mg/alle 2 Wochen	6 FP	26 FP
Golimumab	50 mg	50 mg/Monat	3 FS	12 FS
Abatacept	125 mg	125 mg/Woche	12 FP	52 FP
Tocilizumab	162 mg	162 mg/Woche	12 FS	52 FS
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c				
Rituximab	500 mg	2x je 1000 mg pro Zyklus; max. 2 Zyklen pro Jahr	1 DF	4 - 8 DF

Verwendete Abkürzungen: DF: Durchstechflaschen; FP: Fertipen; FS: Fertigspritze; Kap: Kapseln; Tab: Tabletten

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Baricitinib	4994,19 €	4710,47 € [1,77 € ⁵ ; 281,95 € ⁶]
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a		
Methotrexat 7,5 mg	33,42 € ⁷	29,88 € [1,77 € ⁵ , 1,77 € ⁶]
Methotrexat 10 mg	41,29 € ⁷	37,12 € [1,77 € ⁵ , 2,40 € ⁶]
Leflunomid 10 mg	237,04 € ⁷	217,39 € [1,77 € ⁵ ; 17,88 € ⁶]

⁵ Rabatt nach § 130 SGB V

⁶ Rabatt nach § 130a SGB V

⁷ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Leflunomid 20 mg	409,46 € ⁷	376,17 € [1,77 € ⁵ ; 31,52 € ⁶]
Sulfasalazin 500 mg	77,90 € ⁷	70,84 € [1,77 € ⁵ ; 5,29 € ⁶]
Chloroquin-phosphat 250 mg	31,56 € ⁷	28,16 € [1,77 € ⁵ ; 1,63 € ⁶]
Hydroxychloroquinsulfat 200 mg	31,56 € ⁷	28,16 € [1,77 € ⁵ ; 1,63 € ⁶]
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b und c		
Adalimumab	5231,36 €	4934,10 € [1,77 € ⁵ ; 295,49 € ⁶]
Etanercept 50 mg	4231,35 €	3991,20 € [1,77 € ⁵ ; 238,38 € ⁶]
Certolizumab pegol	4610,45 €	4348,65 € [1,77 € ⁵ ; 260,03 € ⁶]
Golimumab ⁸	5308,97 €	5007,28 € [1,77 € ⁵ ; 299,92 € ⁶]
Abatacept ⁸	4414,53 €	4163,92 € [1,77 € ⁵ ; 248,84 € ⁶]
Tocilizumab	5231,36 €	4934,10 € [1,77 € ⁵ ; 295,49 € ⁶]
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c		
Rituximab ⁸	1644,48 €	1552,07 € [1,77 € ⁵ ; 90,64 € ⁶]

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2017

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen,

⁸ nur in Kombination mit Methotrexat zugelassen

werden nicht abgebildet.

Für Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Patientenpopulationen b und c (Adalimumab, Etanercept, Certolizumab Pegol, Golimumab, Abatacept, Tocilizumab, Rituximab) fallen regelhaft Kosten zur Untersuchung auf sowohl aktive als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen an. Bei den dargestellten Kosten handelt es sich um einen Bluttest (Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG)) sowie um eine Thoraxröntgenaufnahme. Der Tuberkulin-Hauttest wird aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität wie auch der Möglichkeit einer „Sensibilisierung“ nicht abgebildet.

Zudem sind die Patienten auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die Behandlung mit Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab Pegol oder Golimumab oder Rituximab oder Abatacept eingeleitet wird.

Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Baricitinib ebenfalls erforderlich.

Da für die Patientenpopulationen b und c daher kein regelhafter Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht, wird auf die Darstellung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Beschluss verzichtet.

Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich⁹. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. Ist HBs-Antigen positiv, ist eine aktive HBV-Infektion nachgewiesen.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Baricitinib				
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b und c				
Baricitinib Adalimumab Etanercept Certolizumab Pegol Golimumab Abatacept Tocilizumab Rituximab	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	1	58,00 €	58,00 €
Baricitinib Adalimumab	Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1	16,01 €	16,01 €

⁹ „Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion AWMF-Register-Nr.: 021/011“ http://www.dgvs.de/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Hepatitis_B/Leitlinie_Hepatitis_B.pdf

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Etanercept Certolizumab Pegol Golimumab Abatacept Tocilizumab Rituximab				
Baricitinib Adalimumab	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
Etanercept Certolizumab Pegol	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ¹⁰	1	5,50 €	5,50 €
Golimumab Abatacept	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
Rituximab	HBV-DNA (GOP 32823) ¹¹	1	89,50 €	89,50 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 1. März 2016) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie (1) dynamisch verhandelt wird, (2) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, (3) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 €, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € jeweils pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschrieben werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der

¹⁰ Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv

¹¹ Abrechnung der GOP 32823 vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und/oder Nukleinsäureanaloga möglich.

Verwürfe sowie die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 21. September 2015, eingegangen am 22. September 2015, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. Dezember 2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 10. Dezember 2015 statt.

Am 31. März 2017 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 Verfo, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Baricitinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 31. März 2017 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Baricitinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. Juni 2017 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. Juli 2017 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. Juli 2017.

Die mündliche Anhörung fand am 7. August 2017 statt.

Mit Schreiben vom 8. August 2017 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 25. August 2017 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. September 2017 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. September 2017 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	8. Dezember 2015	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
AG § 35a	1. August 2017	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. August 2017	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	15. August 2017 29. August 2017 5. September 2017	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellung- nahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. September 2017	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. September 2017	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 21. September 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Vom 21. September 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. September 2017 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. August 2017 (BAnz AT 03.11.2017 B3), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Baricitinib wie folgt ergänzt:

Baricitinib

Beschluss vom: 21. September 2017
In Kraft getreten am: 21. September 2017
BAnz AT 13.11.2017 B2

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 13. Februar 2017):

Baricitinib (Olumiant®) ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Olumiant kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat eingesetzt werden.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Baricitinib als Mono- oder Kombinationstherapie zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, ist:

Baricitinib in Monotherapie und in Kombinationstherapie mit MTX für

- a) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren¹² vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit **einem** krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprachen oder diese nicht vertragen haben:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Baricitinib in Monotherapie und in Kombinationstherapie mit MTX für

- b) bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist:

b1) Baricitinib in Monotherapie

¹² Ungünstige Prognosefaktoren:

- Nachweis von Autoantikörpern (z.B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid-Antigene)
- Hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS bzw. DAS28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z.B. C-Reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate)
- Frühes Auftreten von Gelenkerosionen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

biotechnologisch hergestellte DMARDs (bDMARD) in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Adalimumab:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b2) Baricitinib in Kombinationstherapie mit MTX

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

biotechnologisch hergestellte DMARDs (bDMARDs) in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Adalimumab + MTX:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Baricitinib in Monotherapie und in Kombinationstherapie mit MTX für

- c) Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Wechsel der bDMARD – Therapie (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab; in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie. Je nach Vortherapie sollte ein Wechsel des Wirkprinzips erwogen werden.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

- a) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren¹ vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit **einem** krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben

Es liegen keine relevanten Daten vor.

- b) bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist

b1) Baricitinib in Monotherapie

Es liegen keine relevanten Daten vor.

b2) Baricitinib in Kombinationstherapie mit MTX

Ergebnisse der Studie JADV (RA-BEAM) für die Gesamtstudienpopulation (bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist):

Endpunktkategorie Endpunkt	Baricitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR ^a [95%-KI]; p-Wert
Mortalität					
Gesamtmortalität	487	2 (0,4)	330	1 (0,3)	Peto-OR: 1,34 [0,13; 13,50]; 0,907 ^b
Morbidität					
Remission					
SDAI ≤ 3,3	487	110 (22,6)	330	59 (17,9)	1,26 [0,96; 1,67]; 0,101 ^d
CDAI ≤ 2,8	487	105 (21,6)	330	58 (17,6)	1,23 [0,92; 1,64] ^e ; 0,197 ^b
boolesche Definition ^c	487	76 (15,6)	330	43 (13,0)	1,20 [0,85; 1,69] ^e ; 0,343 ^b
Niedrige Krankheitsaktivität					
DAS28-hsCRP ≤ 3,2	487	271 (55,6)	330	159 (48,2)	1,14 [1,00; 1,30]; 0,059 ^d
SDAI ≤ 11	487	278 (57,1)	330	163 (49,4)	1,16 [1,01; 1,32] ^e ; 0,031 ^b
CDAI ≤ 10	487	277 (56,9)	330	163 (49,4)	1,14 [1,00; 1,29]; 0,055 ^d
Körperlicher Funktionsstatus					
HAQ-DI ^f	487	329 (67,6)	330	192 (58,2)	1,14 [1,03; 1,27]; 0,016 ^d

	Baricitinib + MTX			Adalimumab + MTX			Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N ^g	Werte Studienbeginn MW (SD) ^h	Änderung Woche 52 MW (SD) ^h	N ^g	Werte Studienbeginn MW (SD) ^h	Änderung Woche 52 MW (SD) ^h	LSMD [95 %-KI]; p-Wert ^{h,i}
Anzahl druckschmerzhafter Gelenke ⁱ	483	14,0 (6,6)	-10,0 (7,1)	328	13,9 (6,9)	-9,0 (7,3)	-0,9 [-1,6; -0,1]; 0,032 Hedges'g: -0,1 [-0,3; 0,0]
Anzahl geschwollener Gelenke ⁱ	483	11,1 (5,0)	-8,2 (5,7)	328	11,2 (5,6)	-7,4 (5,8)	-0,9 [-1,5; -0,2]; 0,007 Hedges'g: -0,2 [-0,3; 0,0]
Schmerz (VAS)	482	61,8 (21,8)	-36,8 (27,9)	327	61,0 (22,7)	-30,4 (27,7)	-5,9 [-9,1; -2,6]; < 0,001 Hedges'g: -0,25 [-0,40; -0,11] ^k
Krankheitsaktivität (VAS)	482	63,1 (21,2)	-36,7 (27,4)	327	63,7 (21,2)	-31,2 (27,2)	-6,0 [-9,2; -2,8]; < 0,001 Hedges'g: -0,26 [-0,40; -0,12] ^k
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	479	50,9 (20,1)	19,9 (28,0)	320	50,3 (21,5)	13,3 (29,7)	7,4 [4,2; 10,7]; < 0,001 Hedges'g: 0,32 [0,18; 0,46] ^k
Morgensteifigkeit ^l	277	Median: 60,0	Median: -50,0 95 %-KI: [-60,0; -30,0]	190	Median: 60,0	Median: -22,0 95 %-KI: [-32,0; -13,0]	Median der Differenzen ^m : -13,0 [-30,0; 0,0] ⁿ ; 0,033 ^o
Fatigue (FACIT-F)	479	28,1 (10,7)	10,8 (10,9)	320	27,6 (11,4)	9,8 (10,8)	1,3 [0,1; 2,6]; 0,033 Hedges'g: 0,15 [0,01; 0,29] ^k

	Baricitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR ^a [95%-KI]; p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
SF-36v2 akut					
körperlicher Summenscore ^p	487	292 (60,0)	330	171 (51,8)	1,14 [1,00; 1,29]; 0,047 ^d
psychischer Summenscore ^p	487	166 (34,1)	330	97 (29,4)	1,14 [0,93; 1,39]; 0,219 ^d
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)	487	384 (78,9)	330	253 (76,7)	–
SUE	487	38 (7,8)	330	13 (3,9)	1,98 [1,07; 3,66]; 0,027 ^b
Abbruch wegen UE ^q	487	34 (7,0)	330	14 (4,2)	1,65 [0,90; 3,02]; 0,115 ^b
Infektionen ^r	487	233 (47,8)	330	145 (43,9)	1,09 [0,93; 1,27]; 0,343 ^b
schwerwiegende Infektionen ^s	487	10 (2,1)	330	5 (1,5)	1,36 [0,47; 3,93] ^e ; 0,611 ^b
<p>a: sofern nicht anders angegeben b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martín Andrés A. et al, Computat Stat Data Anal 1994; 17(5):555-574) c: Anzahl der druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenke jeweils ≤ 1, CRP ≤ 1 mg/dl, Beurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten ≤ 1 d: laut Angabe des pU berechnet per adjustiertem, logistischem Regressionsmodell, fehlende Daten wurden mittels NRI imputiert e: eigene Berechnung von Effekt und KI (asymptotisch) f: Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um $\geq 0,22$ g: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren. h: sofern nicht anders angegeben i: LSMD, 95 %-KI und p-Wert aus ANCOVA, fehlende Daten wurden mittels mLOCF imputiert j: basierend auf 28 Gelenken k: eigene Berechnung basierend auf der LSMD und dem SE aus der ANCOVA l: Patientinnen und Patienten, für die zu Studienbeginn ein per ePRO-Tablet erhobener Wert zur Dauer in Minuten vorliegt m: primär geplante nichtparametrische Schätzmethode, fehlende Daten wurden mittels mLOCF imputiert. Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse aus ANCOVA (fehlende Werte mittels mLOCF imputiert): -27,34 (-51,35; -3,32); p = 0,026; Hedges'g: -0,18 [-0,36; 0,01] [eigene Berechnung]. n: Hodges-Lehmann-Schätzer o: Wilcoxon-Rangsummentest p: Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um ≥ 5 Punkte q: Therapieabbruch wegen UE, ohne Todesfälle</p>					

r: UE, deren PT in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ in MedDRA V18.0 aufgeführt sind
s: SUE, deren PT in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ in MedDRA V18.0 aufgeführt sind

ANCOVA: Kovarianzanalyse; DAS: Disease Activity Score; ePRO: electronic Patient Reported Outcome; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; hsCRP: hochsensitives C-reaktives Protein; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LSMD: Least Squares Mean Distance; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRI: Non-Responder-Imputation; Peto-OR: Peto Odds Ratio; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SDAI: Simplified Disease Activity Index; SF-36v2: Short Form 36 – Version 2 Health Survey; SE: Standardfehler; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus; WPAI-RA: Work Productivity and Activity Impairment-Rheumatoid Arthritis

Endpunktkategorie Endpunkt	Baricitinib + MTX	Adalimumab + MTX
	N = 487	N = 330
SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen		
Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm); mITT-Population		
Gesamtrate UE	384 (78,9)	253 (76,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	43 (8,8)	22 (6,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	108 (22,2)	64 (19,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	29 (6,0)	27 (8,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	233 (47,8)	145 (43,9)
Nasopharyngitis	59 (12,1)	48 (14,5)
Harnwegsinfektion	33 (6,8)	18 (5,5)
Bronchitis	31 (6,4)	13 (3,9)
Infektion der oberen Atemwege	27 (5,5)	16 (4,8)
Pharyngitis	16 (3,3)	18 (5,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	49 (10,1)	27 (8,2)
Untersuchungen	73 (15,0)	41 (12,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	54 (11,1)	23 (7,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	75 (15,4)	45 (13,6)

Erkrankungen des Nervensystems	44 (9,0)	27 (8,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	48 (9,9)	28 (8,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	34 (7,0)	40 (12,1)
Gefaesserkrankungen	26 (5,3)	31 (9,4)
Häufige SUE (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm); mITT-Population		
Gesamtrate SUE	38 (7,8)	13 (3,9)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	10 (2,1)	5 (1,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (1,0)	1 (0,3)
Häufige Abbrüche wegen UE (mit Todesfällen) (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm); mITT-Population		
Gesamtrate Abbruch wegen UE	36 (7,4)	15 (4,5)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	14 (2,9)	7 (2,1)
Herpes zoster	9 (1,8)	5 (1,5)
a: MedDRA Version 18.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

- c) Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben.

Es liegen keine relevanten Daten vor.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Patientenpopulation a:

ca. 11.720 - 29.980

Patientenpopulation b (b1+b2)

ca. 58.980 – 127.630

Patientenpopulation c:

ca. 16.600 – 26.860

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Olumiant® (Wirkstoff: Baricitinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 22. August 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004085/WC500223723.pdf

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und ein Patientenausweis zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für das medizinische Fachpersonal enthält Anweisungen zum Umgang mit den durch Baricitinib bedingten Lipidveränderungen, zu Infektionen und zur Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit.

Die Therapie sollte durch einen in der Diagnose und Behandlung der rheumatoiden Arthritis erfahrenen Arzt begonnen werden.

Der Einsatz des Arzneimittels ist auch vor dem Hintergrund eines neuen Wirkprinzips und der damit verbundenen noch bestehenden Unsicherheiten im Risikoprofil gegenüber etablierten Therapien sorgfältig abzuwägen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Patientenpopulation a

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Baricitinib	17.544,10 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,41 €
Gesamt	17.724,51€
Baricitinib in Kombination mit Methotrexat	17.595,89 – 17.672,78 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,41 €
Gesamt	17.776,30 – 17.853,19 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a	
Methotrexat	51,79 - 128,68 €
Leflunomid	793,47 – 1373,02 €
Sulfasalazin	344,75 - 517,13 €
Chloroquinphosphat	90,68 €
Hydroxychloroquinsulfat	205,57 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.09.2017)

Patientenpopulation b1

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Baricitinib	17.544,10 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b1	
Adalimumab	21.381,10 €
Adalimumab in Kombination mit Methotrexat	21.432,89 – 21.509,78 €
Etanercept	17.295,20 €
Etanercept in Kombination mit Methotrexat	17.346,99 -17.423,88 €
Certolizumab Pegol	18.844,15 €
Certolizumab Pegol in Kombination mit Methotrexat	18.895,94 – 18.972,83 €
Golimumab in Kombination mit Methotrexat	20.080,91 – 20.157,80 €
Abatacept in Kombination mit Methotrexat	18.095,44 – 18.172,33 €
Tocilizumab	21.381,10 €
Tocilizumab in Kombination mit Methotrexat	21.432,89 – 21.509,78 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.09.2017)

Patientenpopulation b2

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Baricitinib in Kombination mit Methotrexat	17.595,89 – 17.672,78 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b2	
Adalimumab in Kombination mit Methotrexat	21.432,89 – 21.509,78 €
Etanercept in Kombination mit Methotrexat	17.346,99 -17.423,88 €
Certolizumab Pegol in Kombination mit Methotrexat	18.895,94 – 18.972,83 €
Golimumab in Kombination mit Methotrexat	20.080,91 – 20.157,80 €
Abatacept in Kombination mit Methotrexat	18.095,44 – 18.172,33 €
Tocilizumab in Kombination mit Methotrexat	21.432,89 – 21.509,78 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.09.2017)

Patientenpopulation c

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Baricitinib	17.544,10 €
Baricitinib in Kombination mit Methotrexat	17.595,89 – 17.672,78 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c	
Adalimumab	21.381,10 €
Adalimumab in Kombination mit Methotrexat	21.432,89 – 21.509,78 €
Etanercept	17.295,20 €
Etanercept in Kombination mit Methotrexat	17.346,99 -17.423,88 €
Certolizumab Pegol	18.844,15 €
Certolizumab Pegol in Kombination mit Methotrexat	18.895,94 – 18.972,83 €
Golimumab in Kombination mit Methotrexat	20.080,91 – 20.157,80 €
Abatacept in Kombination mit Methotrexat	18.095,44 – 18.172,33 €
Tocilizumab	21.381,10 €
Tocilizumab in Kombination mit Methotrexat	21.432,89 – 21.509,78 €
Rituximab in Kombination mit Methotrexat	6.260,07 – 12.545,24 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.09.2017)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
entfällt				
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c				
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €	4	284,00 €

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 21. September 2017 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 21. September 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Montag, 13. November 2017
BAnz AT 13.11.2017 B2
Seite 1 von 8

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Baricitinib**

Vom 21. September 2017

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. September 2017 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. August 2017 (BAnz AT 03.11.2017 B3), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Baricitinib wie folgt ergänzt:

Baricitinib

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 13. Februar 2017):

Baricitinib (Olumiant[®]) ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Olumiant kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat eingesetzt werden.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Baricitinib als Mono- oder Kombinationstherapie zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, ist:

Baricitinib in Monotherapie und in Kombinationstherapie mit MTX für

- a) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren¹ vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprechen oder diese nicht vertragen haben:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Baricitinib in Monotherapie und in Kombinationstherapie mit MTX für

- b) bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist:

b1) Baricitinib in Monotherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

biotechnologisch hergestellte DMARDs (bDMARD) in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); gegebenenfalls als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Adalimumab:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

¹ Ungünstige Prognosefaktoren:

- Nachweis von Autoantikörpern (z. B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid-Antigene)
- Hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS bzw. DAS28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z. B. C-Reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate)
- Frühes Auftreten von Gelenkerosionen



b2) Baricitinib in Kombinationstherapie mit MTX

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

biotechnologisch hergestellte DMARDs (bDMARDs) in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Adalimumab + MTX:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Baricitinib in Monotherapie und in Kombinationstherapie mit MTX für

c) Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Wechsel der bDMARD-Therapie (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab; in Kombination mit MTX; gegebenenfalls als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie. Je nach Vortherapie sollte ein Wechsel des Wirkprinzips erwogen werden.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

a) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren¹ vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben

Es liegen keine relevanten Daten vor.

b) bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist

b1) Baricitinib in Monotherapie

Es liegen keine relevanten Daten vor.

b2) Baricitinib in Kombinationstherapie mit MTX

Ergebnisse der Studie JADV (RA-BEAM) für die Gesamtstudienpopulation (bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist):

Endpunktkategorie Endpunkt	Baricitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX RR ^a [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamt mortalität	487	2 (0,4)	330	1 (0,3)	Peto-OR: 1,34 [0,13; 13,50]; 0,907 ^b
Morbidität					
Remission					
SDAI ≤ 3,3	487	110 (22,6)	330	59 (17,9)	1,26 [0,96; 1,67]; 0,101 ^d
CDAI ≤ 2,8	487	105 (21,6)	330	58 (17,6)	1,23 [0,92; 1,64] ^e ; 0,197 ^b
boolesche Definition ^c	487	76 (15,6)	330	43 (13,0)	1,20 [0,85; 1,69] ^e ; 0,343 ^b
Niedrige Krankheitsaktivität					
DAS28-hsCRP ≤ 3,2	487	271 (55,6)	330	159 (48,2)	1,14 [1,00; 1,30]; 0,059 ^d
SDAI ≤ 11	487	278 (57,1)	330	163 (49,4)	1,16 [1,01; 1,32] ^e ; 0,031 ^b
CDAI ≤ 10	487	277 (56,9)	330	163 (49,4)	1,14 [1,00; 1,29]; 0,055 ^d



Endpunktkategorie Endpunkt	Baricitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)			
Körperlicher Funktionsstatus							
HAQ-DI ^f	487	329 (67,6)	330	192 (58,2)	1,14 [1,03; 1,27]; 0,016 ^d		
	Baricitinib + MTX			Adalimumab + MTX			Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX
	N ^g	Werte Studien- beginn MW (SD) ^h	Änderung Woche 52 MW (SD) ^h	N ^g	Werte Studien- beginn MW (SD) ^h	Änderung Woche 52 MW (SD) ^h	
Anzahl druckschmerz- hafter Gelenke ⁱ	483	14,0 (6,6)	-10,0 (7,1)	328	13,9 (6,9)	-9,0 (7,3)	-0,9 [-1,6; -0,1]; 0,032 Hedges'g: -0,1 [-0,3; 0,0]
Anzahl geschwollener Gelenke ⁱ	483	11,1 (5,0)	-8,2 (5,7)	328	11,2 (5,6)	-7,4 (5,8)	-0,9 [-1,5; -0,2]; 0,007 Hedges'g: -0,2 [-0,3; -0,0]
Schmerz (VAS)	482	61,8 (21,8)	-36,8 (27,9)	327	61,0 (22,7)	-30,4 (27,7)	-5,9 [-9,1; -2,6]; < 0,001 Hedges'g: -0,25 [-0,40; -0,11] ^k
Krankheitsaktivität (VAS)	482	63,1 (21,2)	-36,7 (27,4)	327	63,7 (21,2)	-31,2 (27,2)	-6,0 [-9,2; -2,8]; < 0,001 Hedges'g: -0,26 [-0,40; -0,12] ^k
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	479	50,9 (20,1)	19,9 (28,0)	320	50,3 (21,5)	13,3 (29,7)	7,4 [4,2; 10,7]; < 0,001 Hedges'g: 0,32 [0,18; 0,46] ^k
Morgensteifigkeit ^d	277	Median: 60,0	Median: -50,0 95 %-KI: [-60,0; -30,0]	190	Median: 60,0	Median: -22,0 95 %-KI: [-32,0; -13,0]	Median der Differenzen ^m : -13,0 [-30,0; 0,0] ⁿ ; 0,033 ^p
Fatigue (FACIT-F)	479	28,1 (10,7)	10,8 (10,9)	320	27,6 (11,4)	9,8 (10,8)	1,3 [0,1; 2,6]; 0,033 Hedges'g: 0,15 [0,01; 0,29] ^k
Endpunktkategorie Endpunkt	Baricitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SF-36v2 akut							
körperlicher Summenscore ^p	487	292 (60,0)	330	171 (51,8)	1,14 [1,00; 1,29]; 0,047 ^d		
psychischer Summenscore ^p	487	166 (34,1)	330	97 (29,4)	1,14 [0,93; 1,39]; 0,219 ^d		
Nebenwirkungen							
UE (ergänzend dargestellt)	487	384 (78,9)	330	253 (76,7)	-		
SUE	487	38 (7,8)	330	13 (3,9)	1,98 [1,07; 3,66]; 0,027 ^b		
Abbruch wegen UE ^q	487	34 (7,0)	330	14 (4,2)	1,65 [0,90; 3,02]; 0,115 ^b		



Endpunktkategorie Endpunkt	Baricitinib + MTX		Adalimumab + MTX		Baricitinib + MTX vs. Adalimumab + MTX RR ^a [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Infektionen ^f	487	233 (47,8)	330	145 (43,9)	1,09 [0,93; 1,27]; 0,343 ^b
schwerwiegende Infektionen ^g	487	10 (2,1)	330	5 (1,5)	1,36 [0,47; 3,93] ^g ; 0,611 ^b

- a: sofern nicht anders angegeben
- b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Martín Andrés A. et al, Computat Stat Data Anal 1994; 17(5):555-574)
- c: Anzahl der druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenke jeweils ≤ 1 , CRP ≤ 1 mg/dl, Beurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten ≤ 1
- d: laut Angabe des pU berechnet per adjustiertem, logistischem Regressionsmodell, fehlende Daten wurden mittels NRI imputiert
- e: eigene Berechnung von Effekt und KI (asymptotisch)
- f: Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um $\geq 0,22$
- g: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden. Die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- h: sofern nicht anders angegeben
- i: LSMD, 95 %-KI und p-Wert aus ANCOVA, fehlende Daten wurden mittels mLOCF imputiert
- j: basierend auf 28 Gelenken
- k: eigene Berechnung basierend auf der LSMD und dem SE aus der ANCOVA
- l: Patientinnen und Patienten, für die zu Studienbeginn ein per ePRO-Tablet erhobener Wert zur Dauer in Minuten vorliegt
- m: primär geplante nichtparametrische Schätzmethode, fehlende Daten wurden mittels mLOCF imputiert. Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse aus ANCOVA (fehlende Werte mittels mLOCF imputiert): -27,34 (-51,35; -3,32); p = 0,026; Hodges'g: -0,18 [-0,36; 0,01] [eigene Berechnung].
- n: Hodges-Lehmann-Schätzer
- o: Wilcoxon-Rangsummentest
- p: Patientinnen und Patienten mit Verbesserung um ≥ 5 Punkte
- q: Therapieabbruch wegen UE, ohne Todesfälle
- r: UE, deren PT in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ in MedDRA V18.0 aufgeführt sind
- s: SUE, deren PT in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ in MedDRA V18.0 aufgeführt sind

ANCOVA: Kovarianzanalyse; DAS: Disease Activity Score; ePRO: electronic Patient Reported Outcome; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; hsCRP: hochsensitives C-reaktives Protein; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LSMD: Least Squares Mean Distance; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; MTX: Methotrexat; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRI: Non-Responder-Imputation; Peto-OR: Peto Odds Ratio; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SDAI: Simplified Disease Activity Index; SF-36v2: Short Form 36 – Version 2 Health Survey; SE: Standardfehler; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus; WPAI-RA: Work Productivity and Activity Impairment-Rheumatoid Arthritis

Endpunktkategorie Endpunkt SOC ^a PT ^a	Baricitinib + MTX N = 487	Adalimumab + MTX N = 330
	Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen		
Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm); mITT-Population		
Gesamtrate UE	384 (78,9)	253 (76,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	43 (8,8)	22 (6,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	108 (22,2)	64 (19,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	29 (6,0)	27 (8,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	233 (47,8)	145 (43,9)
Nasopharyngitis	59 (12,1)	48 (14,5)
Harnwegsinfektion	33 (6,8)	18 (5,5)
Bronchitis	31 (6,4)	13 (3,9)
Infektion der oberen Atemwege	27 (5,5)	16 (4,8)
Pharyngitis	16 (3,3)	18 (5,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	49 (10,1)	27 (8,2)



Endpunktkategorie Endpunkt SOC ^a PT ^a	Baricitinib + MTX N = 487	Adalimumab + MTX N = 330
	Patienten mit Ereignis n (%)	
Untersuchungen	73 (15,0)	41 (12,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	54 (11,1)	23 (7,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	75 (15,4)	45 (13,6)
Erkrankungen des Nervensystems	44 (9,0)	27 (8,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	48 (9,9)	28 (8,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	34 (7,0)	40 (12,1)
Gefäßerkrankungen	26 (5,3)	31 (9,4)
Häufige SUE (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm); mITT-Population		
Gesamtrate SUE	38 (7,8)	13 (3,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (2,1)	5 (1,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (1,0)	1 (0,3)
Häufige Abbrüche wegen UE (mit Todesfällen) (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm); mITT-Population		
Gesamtrate Abbruch wegen UE	36 (7,4)	15 (4,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	14 (2,9)	7 (2,1)
Herpes zoster	9 (1,8)	5 (1,5)

a: MedDRA Version 18.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

- c) Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben.

Es liegen keine relevanten Daten vor.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Patientenpopulation a:

ca. 11 720 bis 29 980

Patientenpopulation b (b1 + b2)

ca. 58 980 bis 127 630

Patientenpopulation c:

ca. 16 600 bis 26 860

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Olumiant® (Wirkstoff: Baricitinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 22. August 2017):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004085/WC500223723.pdf

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und ein Patientenausweis zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für das medizinische Fachpersonal enthält Anweisungen zum Umgang mit den durch Baricitinib bedingten Lipidveränderungen, zu Infektionen und zur Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit.

Die Therapie sollte durch einen in der Diagnose und Behandlung der rheumatoiden Arthritis erfahrenen Arzt begonnen werden.

Der Einsatz des Arzneimittels ist auch vor dem Hintergrund eines neuen Wirkprinzips und der damit verbundenen noch bestehenden Unsicherheiten im Risikoprofil gegenüber etablierten Therapien sorgfältig abzuwägen.

**4. Therapiekosten**

Jahrestherapiekosten:

Patientenpopulation a

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Baricitinib	17 544,10 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,41 €
Gesamt	17 724,51 €
Baricitinib in Kombination mit Methotrexat	17 595,89 – 17 672,78 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,41 €
Gesamt	17 776,30 € – 17 853,19 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a	
Methotrexat	51,79 – 128,68 €
Leflunomid	793,47 – 1 373,02 €
Sulfasalazin	344,75 – 517,13 €
Chloroquinphosphat	90,68 €
Hydroxychloroquinsulfat	205,57 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. September 2017)

Patientenpopulation b1

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Baricitinib	17 544,10 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b1	
Adalimumab	21 381,10 €
Adalimumab in Kombination mit Methotrexat	21 432,89 – 21 509,78 €
Etanercept	17 295,20 €
Etanercept in Kombination mit Methotrexat	17 346,99 – 17 423,88 €
Certolizumab Pegol	18 844,15 €
Certolizumab Pegol in Kombination mit Methotrexat	18 895,94 – 18 972,83 €
Golimumab in Kombination mit Methotrexat	20 080,91 – 20 157,80 €
Abatacept in Kombination mit Methotrexat	18 095,44 – 18 172,33 €
Tocilizumab	21 381,10 €
Tocilizumab in Kombination mit Methotrexat	21 432,89 – 21 509,78 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. September 2017)

Patientenpopulation b2

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Baricitinib in Kombination mit Methotrexat	17 595,89 – 17 672,78 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation b2	
Adalimumab in Kombination mit Methotrexat	21 432,89 – 21 509,78 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Etanercept in Kombination mit Methotrexat	17 346,99 – 17 423,88 €
Certolizumab Pegol in Kombination mit Methotrexat	18 895,94 – 18 972,83 €
Golimumab in Kombination mit Methotrexat	20 080,91 – 20 157,80 €
Abatacept in Kombination mit Methotrexat	18 095,44 – 18 172,33 €
Tocilizumab in Kombination mit Methotrexat	21 432,89 – 21 509,78 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. September 2017)

Patientenpopulation c

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Baricitinib	17 544,10 €
Baricitinib in Kombination mit Methotrexat	17 595,89 – 17 672,78 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c	
Adalimumab	21 381,10 €
Adalimumab in Kombination mit Methotrexat	21 432,89 – 21 509,78 €
Etanercept	17 295,20 €
Etanercept in Kombination mit Methotrexat	17 346,99 – 17 423,88 €
Certolizumab Pegol	18 844,15 €
Certolizumab Pegol in Kombination mit Methotrexat	18 895,94 – 18 972,83 €
Golimumab in Kombination mit Methotrexat	20 080,91 – 20 157,80 €
Abatacept in Kombination mit Methotrexat	18 095,44 – 18 172,33 €
Tocilizumab	21 381,10 €
Tocilizumab in Kombination mit Methotrexat	21 432,89 – 21 509,78 €
Rituximab in Kombination mit Methotrexat	6 260,07 – 12 545,24 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. September 2017)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
entfällt				
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c				
Rituximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71,00 €	4	284,00 €



II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 21. September 2017 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 21. September 2017

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken



B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 31. März 2017 ein Dossier zum Wirkstoff Baricitinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 3. Juli 2017 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 25. August 2017 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patienten-gruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Baricitinib](#)



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Baricitinib

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Baricitinib
- **Handelsname:** Olumiant®
- **Therapeutisches Gebiet:** rheumatoide Arthritis (Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Lilly Deutschland GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.04.2017
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 03.07.2017
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 24.07.2017
- **Beschlussfassung:** Ende September 2017
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2017-04-01-D-279)

- [Modul 1 \(698,1 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1841/2017-03-30_Modul1_Baricitinib.pdf)
- [Modul 2 \(660,8 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1842/2017-03-30_Modul2_Baricitinib.pdf)
- [Modul 3a \(2,2 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1843/2017-03-30_Modul3A_Baricitinib.pdf)
- [Modul 3b \(1,7 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1844/2017-03-30_Modul3B_Baricitinib.pdf)
- [Modul 4a \(7,2 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1845/2017-03-30_Modul4A_Baricitinib.pdf)
- [Modul 4b \(1,2 MB, PDF\)](#)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (5,6 MB, PDF)

(https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1848/2017-04-01_informationen-zVT_Baricitinib_D-279.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Baricitinib (Olumiant®)

Olumiant ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Olumiant kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat eingesetzt werden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Baricitinib als Mono- oder Kombinationstherapie zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben:

1. für Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren* vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit **einem** krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat) ansprechen:
 - Alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie
2. für Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren*, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit **einem** krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat) ansprechen:
 - biotechnologisch hergestellte DMARDs (bDMARD) in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit
3. für Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung **mit mehreren** krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat) ansprechen:
 - bDMARD in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit
4. für Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprechen:
 - Wechsel der bDMARD – Therapie (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab; in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie

Stand der Information: Dezember 2015

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

* Ungünstige Prognosefaktoren:

- Nachweis von Autoantikörpern (z.B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid-Antigene)
- Hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS bzw. DAS28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z.B. C-Reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate)
- Frühes Auftreten von Gelenkerosionen

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 03.07.2017 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(1,1 MB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1847/2017-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Baricitinib_D-279.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 24.07.2017
 - Mündliche Anhörung: 07.08.2017
- Bitte melden Sie sich bis zum 31.07.2017 [per E-Mail](#)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) **an**.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#)

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155,5 kB, Word\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **24.07.2017** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>). Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich

(nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Baricitinib%20-%202017-04-01-D-279>) mit Betreffzeile

Stellungnahme - Baricitinib - 2017-04-01-D-279). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen.

Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 07.08.2017 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 31.07.2017 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende September 2017). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 07.08.2017 um 13:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Baricitinib**

Stand: 24.07.2017

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Lilly Deutschland GmbH	24.07.2017
Pfizer Pharma GmbH	14.07.2017
AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG	20.07.2017
Roche Pharma AG	20.07.2017
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	20.07.2017
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	20.07.2017
Novartis Pharma GmbH	24.07.2017
UCB Pharma GmbH	24.07.2017
Janssen-Cilag GmbH	24.07.2017
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie	21.07.2017
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	24.07.2017
Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	24.07.2017

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Lilly Deutschland GmbH						
Nicolay, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Kretschmer, Fr. Prof.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Darowski, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Holzkämper, Hr. Dr. ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Pfizer Pharma GmbH						
Genet, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Behmer, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG						
Sellenthin, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Famulla, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Roche Pharma AG						
Voss, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Peters, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH						

Art. Fr. Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Albrecht, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Hagen, Fr. Dr.	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Herrmann, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Novartis Pharma GmbH						
Lefevre, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Wilkening, Hr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
UCB Pharma GmbH						
Kumke, Hr. Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Gille, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Janssen-Cilag GmbH						
Spyra, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Leisten, Fr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie						
Krüger, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Listing, Hr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Schraishuhn, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH						
Erdmann, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bahr, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme: Lilly Deutschland GmbH

Datum	24.07.2017
Stellungnahme zu	Baricitinib (Olumiant®), 2017-04-01-D-279
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Als pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller des Wirkstoffs Baricitinib (Olumiant®) nimmt die Lilly Deutschland GmbH (im Folgenden: Lilly) zur Frühen Nutzenbewertung des IQWiG, publiziert in Bericht Nr. 521 vom 03. Juli 2017, gem. 5. Kapitel §19 Nr. 1 VerfO, sowie zu dem am 31.03.2017 eingereichten Nutzendossier, Stellung.</p>	
<p>Grundsätzlich behält Lilly die im Nutzendossier zu Baricitinib in der rheumatoiden Arthritis eingereichten und begründeten Ableitung des Zusatznutzens von Baricitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab bei.</p>	
<p>Hintergrund zur Indikation und zu der auf der Zusatznutzen-Bewertung basierenden Studie I4V-MC-JADV (RA-BEAM)</p> <p>Baricitinib ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Baricitinib kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat eingesetzt werden [1].</p> <p>Baricitinib kann damit auch bei Patienten angewendet werden, die als nächsten Therapieschritt für eine erstmalige Therapie mit bDMARDs („Zweitlinientherapie“ mit Biologika) in Frage kommen.</p>	<p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.</p> <p>Die Population im vorliegenden Anwendungsgebiet ist wegen verschiedener Therapiesituationen zu unterteilen in</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren² vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat) angesprochen oder diese

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zur Vermeidung langfristiger Folgeschäden ist gemäß Leitlinie eine patientenindividuelle Eskalation auf bDMARDs vor dem Hintergrund des individuellen Risikoprofils notwendig [2]. Die Studie I4V-MC-JADV (RA-BEAM) umfasst gemäß Leitlinie genau diese Patientenpopulation, die im Versorgungsalltag für diesen Therapieschritt in Frage kommt.</p> <p>Das Anwendungsgebiet von Baricitinib wurde durch den G-BA in vier verschiedene Teilanwendungsgebiete unterteilt. Dies betrifft auch die Patientengruppe, die für eine erstmalige Therapie mit bDMARDs in Frage kommen, und resultiert in 2 Patientenpopulationen: 1) Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen (Fragestellung 2), sowie 2) Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen (Fragestellung 3).</p> <p>Wie bereits im Nutzendossier zu Baricitinib dargelegt und in dieser Stellungnahme wiederholt (s.u.), stimmt Lilly nicht mit der Aufteilung dieser Patientenpopulation überein, da es sich laut Leitlinie um Patienten handelt, die für eine erstmalige Therapie mit bDMARDs in Frage kommen, die gleiche zVT und die gleichen Therapieziele haben. Grundsätzlich unterstützt diese medizinische Rationale und die identische zweckmäßige Vergleichstherapie eine zusammenfassende Betrachtung dieser Subpopulationen. Zusätzlich durchgeführte Analysen ergaben</p>	<p>nicht vertragen haben.</p> <ul style="list-style-type: none"> - bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist. - Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben. <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat in seinem Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis die Ergebnisse der Studie JADV (RA-BEAM) vorgelegt. In der JADV-Studie wurden für die Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis relevante Therapieziele untersucht und die Studie ist daher grundsätzlich für eine Bewertung des Zusatznutzens von Baricitinib bei Patienten mit rheumatoider Arthritis geeignet. In dieser Studie wurden ausschließlich Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren sowie Patienten, welche mit einem oder mehreren cDMARDs vorbehandelt wurden, eingeschlossen. Somit kommen alle Patienten der JADV-Studie für eine erstmalige Biologika-Therapie in Frage (Patientengruppe b). Die Patientenkollektive „Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren², die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben“ sowie „Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen oder diese nicht vertragen haben“ unterscheiden sich aufgrund ihrer</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>keinen Anhaltspunkt für einen unterschiedlichen Behandlungseffekt in diesen beiden Subpopulationen.</p> <p>Folglich plädiert Lilly für die Betrachtung der Gesamtpopulation der Studie zur Ableitung des Zusatznutzens für diese Population.</p>	<p>Vorthherapie und dem bisherigen Krankheitsverlauf. Zum Zeitpunkt der Entscheidung für eine bDMARD-Therapie sind die Patienten jedoch in einer klinisch vergleichbaren (bDMARD-naiven) Therapiesituation und auf Ebene des Therapieziels als vergleichbar zu bewerten. Dies rechtfertigt, dass in der vorliegenden Nutzenbewertung, abweichend von den in der Beratung benannten Teilpopulationen, die Gesamtstudienpopulation der JADV-Studie zur Nutzenbewertung herangezogen wird. Darüber hinaus ist die Beurteilung des Sicherheitsprofils eines neuartigen Wirkprinzips der JAK-Inhibition auf Grundlage einer größeren Population möglich.</p> <p>Eine Abweichung gegenüber der ursprünglichen Unterteilung in zwei Gruppen wird im Nachgang zur mündlichen Anhörung vor dem Hintergrund der vergleichbaren Krankheits schwere, gestützt auch durch die Ausführungen der Fachgesellschaften zur Vergleichbarkeit der Therapiesituation der Patienten zu Beginn einer erstmaligen bDMARD-Therapie, als gerechtfertigt angesehen. Darüber hinaus ist eine validere Aussage bezüglich des Sicherheitsprofils von Baricitinib auf Grundlage einer größeren Patientenzahl möglich.</p>
<p>Endpunktkategorie, Operationalisierung und Zusatznutzen des Endpunkts Schmerz</p> <p>Lilly bleibt bei der Einschätzung, dass es sich in der Indikation der rheumatoiden Arthritis bei dem Endpunkt Schmerz (VAS) um einen Endpunkt der Kategorie schwerwiegende / schwere</p>	<p>Das Symptom Schmerz wird patientenberichtet mittels einer visuellen Analogskala erfasst. Diese umfasst eine Skala von 0 mm (kein Schmerzen) bis 100 mm (stärkste vorstellbare Schmerzen). Es handelt</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Symptome / Folgekomplikationen handelt:</p> <p>Schmerz ist eines der Hauptsymptome der RA und ist aus Patientensicht eines der schwerwiegendsten Symptome [3]. Das individuelle Schmerzempfinden beeinträchtigt das tägliche Wohlempfinden und hat somit einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität der Betroffenen [4-7].</p> <p>Vergleiche mit berichteten Schmerzniveaus aus der Allgemeinbevölkerung zeigen, dass lediglich 5% (Männer), resp. 10% (Frauen), der Menschen von einem mindestens ebenso starken Schmerz betroffen sind, wie die Population der Studie I4V-MC-JADV (RA-BEAM) [8-9]. Auch die in der Literatur berichteten Werten zur Einschätzung des Schweregrades von Schmerzen in rheumatoider Arthritis gemessen mittels VAS (schwer: 54-100 mm) unterstützen die Einteilung des Endpunkts in die Kategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen [10].</p> <p>Auch die zur Nutzenableitung verwendeten MIDs von 10 und 20 mm, die zur Operationalisierung des Endpunkts herangezogen wurden, gelten als etabliert und validiert in der Indikation der rheumatoiden Arthritis (s.u.).</p> <p>Für diese Stellungnahme wurde zusätzlich die vom IQWiG im Bericht <i>Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie bei der rheumatoiden Arthritis</i> verwendete MID von 6,2 mm herangezogen [4]. Die Ergebnisse stützen die bereits vorhandenen: auch bei einer MID von 6.2 mm bleibt Baricitinib Adalimumab signifikant überlegen.</p>	<p>sich um ein patientenrelevantes Symptom. Für die mittlere Veränderung für den patientenrelevanten Endpunkt Krankheitsaktivität (VAS) ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Baricitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX (-36,8 vs. -30,4; LSMD -5,9 [95 %-KI -9,1; -2,6]; p-Wert <0,001). Die klinische Relevanz dieses Effektes lässt sich jedoch nicht abschließend beurteilen, da das 95% Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt (Hedges' g: -0,25 [-0,40; -0,11]).</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Weiterhin werden im Einklang mit Empfehlungen der FDA und der <i>Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials</i> (IMMPACT) kumulative Verteilungsfunktionen berechnet, die die Ansprechraten über den kompletten Bereich theoretisch möglicher MIDs darstellen. Auch aus dieser Analyse ist ersichtlich, dass die Kurven für das Ansprechen unter Baricitinib bzw. Adalimumab über einen weiten Bereich klar separiert sind, mit konsistent höhere Responderraten für Baricitinib.</p> <p>Die signifikante Überlegenheit von Baricitinib gegenüber Adalimumab begründet somit einen Zusatznutzen geringen Ausmaßes für den Endpunkt Schmerz (VAS).</p>	
<p>Endpunktkategorie, Operationalisierung und Zusatznutzen der Endpunkte EQ-5D VAS und Morgensteifigkeit</p> <p>Wie für den Endpunkt Schmerz detailliert dargestellt, ergeben sich durch entsprechende Überlegungen auch Zusatznutzen für die Endpunkte EQ-5D VAS und Morgensteifigkeit für Baricitinib:</p> <p>Für die EQ-5D VAS zeigen Vergleiche mit publizierten Daten, dass die Baselinewerte der Patientenpopulation der I4V-MC-JADV (RA-BEAM) Studie 1,5-2 Standardabweichungen (SD) unter den Werten der entsprechenden Altersgruppe der deutschen Allgemeinbevölkerung liegen und knapp 1 SD unter den Durchschnittswerten einer entsprechenden Altersgruppe liegen, welches an rheumatoider Arthritis erkrankt ist [11-13]. Folglich ordnet Lilly den Endpunkt EQ-5D VAS der</p>	<p><i>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</i></p> <p>Der Gesundheitszustand wird patientenberichtet mittels einer visuellen Analogskala erfasst, auf welcher der Patient seinen Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung einschätzt. Dabei steht 0 mm für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 mm für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand. Für die mittlere Veränderung für den patientenrelevanten Endpunkt Gesundheitszustand, erfasst mittels EQ-5D VAS, zeigt sich ein statistisch signifikanter, positiver Effekt zugunsten von Baricitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX (19,9 vs. 13,3; LSMD 7,4 [95 %-KI 4,2; 10,7]; p-Wert <0,001). Die klinische Relevanz dieses Effektes lässt sich jedoch nicht abschließend beurteilen, da das 95 % Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Endpunktkategorie „Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität“ zu.</p> <p>Zusätzlich werden die im Nutzendossier dargelegten Ergebnisse durch die Ergebnisse einer kumulativen Verteilungsfunktion (cumulative distribution function, CDF) unterstützt: Auch hier zeigen sich konsistent höhere Responderraten für Baricitinib – unabhängig davon, welche MID gewählt werden würde, respektive in einer rheumatoiden Arthritis Population validiert wäre.</p> <p>Die signifikante Überlegenheit von Baricitinib gegenüber Adalimumab begründet somit einen Zusatznutzen geringen Ausmaßes für den Endpunkt EQ-5D VAS.</p> <p>Auch für die Morgensteifigkeit rechtfertigen der Stellenwert des Endpunkts für den Patienten und der Schweregrad der Morgensteifigkeit der in der Studie I4V-MC-JADV (RA-BEAM) eingeschlossenen Patientenpopulation eine Einteilung in die Endpunktkategorie „Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen“ (s.u.). Sowohl die parametrische und nicht-parametrische Analyse zeigen eine signifikante Überlegenheit von Baricitinib. Somit wird auch für den Endpunkt Morgensteifigkeit ein Zusatznutzen beansprucht.</p>	<p>(Hedges' g: 0,32 [0,18; 0,46]).</p> <p><i>Morgensteifigkeit</i></p> <p>Die Morgensteifigkeit beschreibt eine Einschränkung der Beweglichkeit der Gelenke, die direkt nach dem Aufwachen von den Patienten wahrgenommen wird. Die Dauer der Morgensteifigkeit in Minuten wurde mittels eines ePRO-Tablets oder eines elektronischen Tagebuchs erhoben. Für den patientenrelevanten Endpunkt Morgensteifigkeit zeigt sich für den Median der Differenzen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Baricitinib+ MTX (-50,0 vs. -22,0; Median der Differenzen -13,0 [95 %-KI -30,0; 0,0]; p-Wert = 0,033). Die klinische Relevanz dieses Effektes lässt sich allerdings nicht abschließend beurteilen, da das 95 % Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse aus ANCOVA) nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt (Hedges' g: -0,18 [-0,36; 0,01]).</p>
<p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unter Baricitinib-Behandlung</p> <p>Um die Ergebnisse bestmöglich in den Versorgungskontext</p>	<p>Für den Endpunkt SUE zeigt sich für die Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Nachteil von Baricitinib+MTX gegenüber</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einordnen zu können, ist es wichtig, die beobachteten SUE-Raten im Baricitinib- und Adalimumab-Arm in der Studie RA-BEAM im Gesamtkontext weiterer verfügbarer Evidenz zu betrachten.</p> <p>Bezogen auf die Sicherheitsendpunkte insgesamt zeigt Baricitinib eine zu Placebo vergleichbare Rate an SUEs bis Woche 24 sowohl in der Studie I4V-MC-JADV (RA-BEAM) als auch im gesamten Studienprogramm.</p> <p>Ein abgeleitetes höheres Schadenspotenzial durch den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ergab sich durch eine höhere Anzahl von SUE an Woche 52 gegenüber Adalimumab. Die in dieser Studie beobachtete niedrigere Rate an SUE von Adalimumab gegenüber Placebo ist vor dem Hintergrund weiterer Studiendaten ungewöhnlich [14].</p> <p>Betrachtet man die aufgetretenen SUE in der Studie I4V-MC-JADV (RA-BEAM) in Bezug auf Organklassen, so waren sie gleichmäßig über die <i>System Organ Classes</i> (SOCs) verteilt. In keiner SOC konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Baricitinib- und der Adalimumab-Behandlungsgruppe beobachtet werden [15]. Auch das CHMP stellt bzgl. der Sicherheit fest, dass sich die SUE-Raten von Baricitinib auf Placeboniveau befinden [16].</p>	<p>Adalimumab+MTX (7,8 % vs. 3,9 %; RR 1,98 [1,07; 3,66], p=0,027).</p> <p>Auch für diesen Endpunkt ergibt sich, in Analogie zum Morbiditätsendpunkt „Krankheitsaktivität (VAS)“ eine Effektmodifikation durch das Merkmal Gelenkerosionsstatus, sodass für SUE ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Baricitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX nur für Patienten mit ≥ 3 Gelenkerosionen resultiert (RR 2,81 [95 %-KI 1,32; 5,96]), wohingegen für Patienten mit 1-2 Gelenkerosionen und Seropositivität kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil aus den Analysen resultiert.</p>
<p>Nachfolgend nimmt Lilly zu spezifischen Aspekten, die in der Nutzenbewertung des IQWiG aufgeworfen wurden, Stellung. Zur besseren Übersicht sind die einzelnen Aspekte bestimmten Themenkomplexen zugeordnet.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 97	<p>Aufteilung der Studienpopulation der Studie I4V-JADV (RA-BEAM) in separate Subpopulationen</p> <p>Lilly sieht - wie bereits im Dossier dargestellt - weiterhin die Gesamtpopulation der Studie I4V-MC-JADV (RA-BEAM) zur Ableitung des Zusatznutzens für die Fragestellungen 2 und 3 als geeignet an, da es (1) an solider Evidenz und einer medizinischen Rationale für eine Aufteilung in zwei Teilpopulationen mangelt und (2) es keinen Anhaltspunkt für einen unterschiedlichen Behandlungseffekt in den Teilpopulationen gibt. Das IQWiG führt gegen die Verwendung der Gesamtpopulation der Studie I4V-MC-JADV (RA-BEAM) zur Ableitung des Zusatznutzens für die Fragestellungen 2 und 3 zwei Argumente an:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Zum einen führt das IQWiG aus, dass Heterogenitätstests zwischen relevanten Teilpopulationen (die in ihrer Gesamtheit wiederum nur einen Teil der Gesamtpopulation umfassen) keine Beurteilung erlauben, ob für die Fragestellungen 2 und 3 jeweils die Gesamtpopulation zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden kann. 2. Weiterhin bemerkt das IQWiG, dass die Gesamtpopulation außerdem Patienten umfasst, die entgegen der Empfehlung 	<p>Basis der Nutzenbewertung ist die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte 52-wöchige randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie JADV. Dabei handelt es sich um eine multizentrische, aktiv kontrollierte, dreiarmige Phase-III Studie zum Vergleich von Baricitinib in Kombination mit MTX mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab in Kombination mit MTX bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoiden Arthritis, die ein unzureichendes Ansprechen gegenüber MTX gezeigt haben und zuvor keine Therapie mit bDMARDs erhalten hatten. Bei allen Patienten lagen ungünstige Prognosefaktoren vor. Insgesamt wurden 1307 Patienten randomisiert, nach Region und Gelenkerosionsstatus stratifiziert und einer Behandlung mit Baricitinib+MTX (n=488) oder Adalimumab+MTX (n=330) oder Placebo+MTX (n=489) zugewiesen. Der Placebo+MTX-Arm ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant. Die Studiendauer betrug 52 Wochen. Baricitinib wurde fachinformationskonform 1-mal täglich</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gemäß EPAR zu Baricitinib während der Studie zusätzlich zu MTX mit mindestens einem weiteren cDMARD behandelt wurden und die daher – auch vom pU – in keine der beiden relevanten Teilpopulationen eingeschlossen wurden.</p> <p>Lilly nimmt zu den vom IQWiG vorgebrachten Argumenten wie folgt Stellung:</p> <p>Zu 1.: Aus Sicht von Lilly sprechen die Leitlinienempfehlungen und die Bestimmung der zVT durch den G-BA dafür, die gesamte Studienpopulation zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen. Wie im Nutzendossier dargelegt, unterstützen die Heterogenitätstests diese Rationale.</p> <p>Gemäß der nationalen S1-Leitlinie zur medikamentösen Behandlung der rheumatoiden Arthritis handelt es sich bei den Patienten in Fragestellungen 2 und 3 um Patienten mit hoher Krankheitsaktivität bei denen eine Therapieeskalation angezeigt ist, um langfristige Folgeschäden zu vermeiden [2]. Diese Patienten kommen laut Leitlinie für eine Zweitlinientherapie mit bDMARDs in Frage. Der Sinn und Zweck der Leitlinie ist, eine Empfehlung zur Therapieeskalation zu geben – unter welchen Umständen welche Art der Therapie sinnvoll ist, um Patienten vor potentiellen Folgeschäden zu bewahren. Die Leitlinie spricht hier von Patienten, die bereits mehrere cDMARDs in der Vortherapie erhalten haben oder Patienten, die erst ein cDMARD bei Vorliegen von ungünstigen Prognosefaktoren erhalten haben. Für diese Patienten</p>	<p>oral verabreicht, Adalimumab wurde zulassungsgemäß alle 2 Wochen als subkutane Injektion verabreicht. Sowohl im Interventionsarm als auch im Vergleichsarm erfolgte jeweils eine subkutane Placebo-Injektion bzw. eine orale Placebogabe. In beiden Armen wurde die individuelle stabile MTX-Dosis der letzten 8 Wochen vor Studieneinschluss fortgeführt.</p> <p>Es handelt sich bei allen eingeschlossenen Patienten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses um Patienten, welche erstmalig für ein biotechnologisches DMARD in Frage kommen. Auch wenn diese beiden Teilpopulationen aufgrund von Vortherapie und Krankheitsverlauf unterschiedlich sind, sind sie mit Beginn der bDMARD-Therapie aus klinischer Perspektive vergleichbar. Zwischen den beiden ursprünglichen Teilpopulationen konnte keine Effektmodifikation identifiziert werden, so dass die beiden Teilpopulationen in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte als vergleichbar zu betrachten sind.</p> <p>Eine Abweichung gegenüber der ursprünglichen Unterteilung in zwei Gruppen wird im Nachgang zur mündlichen Anhörung vor dem Hintergrund der vergleichbaren Krankheitschwere, gestützt auch durch die Ausführungen der Fachgesellschaften zur</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mit hohem Risiko empfiehlt die Leitlinie bDMARDs; konsequenterweise hat auch der G-BA die gleiche zVT – bDMARDs – für beide Anwendungsgebiete bestimmt.</p> <p>Dabei empfiehlt die Leitlinie in jedem Fall ein individuelles Vorgehen basierend auf dem Krankheitszustandes des Patienten [17]. Um das Therapieziel Remission oder niedrige Krankheitsaktivität zu erreichen, gibt die Leitlinie somit eine Entscheidungshilfe bei der Fragestellung des Beginns einer erstmaligen Therapie mit bDMARDs.</p> <p>Aus den o.g. Punkten ist ersichtlich, dass diese Entscheidungshilfe nicht als biologisch-medizinische Rationale für das potentielle Vorliegen eines unterschiedlichen Ansprechens, respektive eines unterschiedlichen Nutzen-Risiko-Verhältnisses von bDMARDs oder anderen entsprechenden Substanzen in den beiden Patientengruppen zu verstehen ist. Sie ist somit auch nicht dazu geeignet, eine artifizielle Aufteilung der Gesamtpopulation zu begründen. Der potentielle Einfluss der Art der Vorbehandlung/das Vorliegen von Risikofaktoren auf die Behandlungseffekte kann im Rahmen einer Subgruppenanalyse (Heterogenitätsanalyse) überprüft werden.</p> <p>Dies haben wir für alle Endpunkte mittels entsprechender Analysen überprüft und im Dossier dargestellt. Bei fehlenden Belegen für eine Interaktion ist davon auszugehen, dass der über die Gesamtpopulation beobachtete Effekt auf diese</p>	<p>Vergleichbarkeit der Therapiesituation der Patienten zu Beginn einer erstmaligen bDMARD-Therapie, als gerechtfertigt angesehen. Darüber hinaus ist eine validere Aussage bezüglich des Sicherheitsprofils von Baricitinib auf Grundlage einer größeren Patientenzahl möglich.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patientenpopulationen übertragbar ist.</p> <p>Hierbei ist festzuhalten, dass für keinen der untersuchten Endpunkte ein Beleg für eine Interaktion ($p \leq 0,05$) zwischen den beiden Patientenpopulationen an Woche 52 auftrat. Dieses Ergebnis unterstützt unsere Auffassung, dass die Art der Vorbehandlung/das Vorliegen von Risikofaktoren kein Effektmodifikator ist.</p> <p>Folglich ist Lilly der Auffassung, dass die Fragestellungen 2 und 3 zusammengefasst werden sollten, und daher die Gesamtpopulation zur Ableitung des Zusatznutzens für diese Patientenpopulation herangezogen werden kann.</p> <p>In der Studie I4V-MC-JADV (RA-BEAM), die die Patientenpopulationen der Fragestellungen 2 und 3 umfasst, zeigt sich durch die im Vergleich zur zVT statistisch signifikant besseren Ergebnisse der Morbiditätsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anzahl druckschmerzhafter Gelenke - Anzahl geschwollener Gelenke - Schmerz - körperliche Funktion - Dauer der Morgensteifigkeit - allgemeiner Gesundheitszustand <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> - der Lebensqualität 	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ein Zusatznutzen von Baricitinib.</p> <p>Bezogen auf die Sicherheitsendpunkte insgesamt zeigt Baricitinib eine zu Placebo vergleichbare Rate an SUEs bis Woche 24. Ein abgeleitetes höheres Schadenspotenzial durch den Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ergab sich durch eine höhere Anzahl von SUE an Woche 52 gegenüber Adalimumab. Betrachtet man die aufgetretenen SUE in Bezug auf Organklassen, so waren sie gleichmäßig über die <i>System Organ Classes</i> (SOCs) verteilt. In keiner SOC konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Baricitinib- und der Adalimumab-Behandlungsgruppe beobachtet werden [15]. Das CHMP stellt bzgl. der Sicherheit fest, dass sich die SUE-Raten von Baricitinib auf Placeboniveau befinden [16].</p> <p>In der Gesamtschau überwiegen somit die positiven Effekte der patientenrelevanten Endpunkte der Nutzendimensionen <i>Morbidität</i> und <i>Lebensqualität</i> den Nachteil der Nutzendimension <i>Sicherheit</i>. Daher wird der Zusatznutzen von Baricitinib als eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens bewertet.</p> <p>Zu 2.: Das IQWiG bemerkt, dass die Gesamtpopulation Patienten enthält, die entgegen der Empfehlung gemäß EPAR zu Baricitinib während der Studie zusätzlich zu MTX mit mindestens einem</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>weiteren cDMARD behandelt wurden und die daher – auch vom pU – in keine der beiden relevanten Teilpopulationen eingeschlossen wurden.</p> <p>Wie im Nutzendossier dargelegt, liegt der prozentuale Anteil an Patienten, die neben MTX noch andere cDMARDs erhalten, in der Gesamtpopulation bei 15,5% und somit unter dem vom IQWiG definierten Schwellenwert von 20%. Entsprechend dem Methodenpapier des IQWiG kann die Studie somit in ihrer Gesamtheit bewertet werden (<i>„Für das Einschlusskriterium bezüglich der Population reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten dieses Kriterium erfüllt ist.“ [18]</i>).</p>	
S. 43 - 44	<p>Endpunktkategorie des Endpunkts Schmerz (VAS)</p> <p>Das IQWiG kommentiert bezüglich der Endpunktkategorie für den Endpunkt Schmerz (VAS):</p> <p><i>„Auch der Endpunkt Schmerz (VAS) wird der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet. Der pU liefert keine Daten, denen zufolge die in der relevanten Teilpopulation der Studie JADV erreichten Werte für Schmerz (VAS) eine Einstufung in die Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen rechtfertigen.“</i></p>	Vgl. Ausführungen S. 59/60

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Lilly bleibt bei der Einschätzung, dass es sich in der Indikation der rheumatoiden Arthritis bei dem Endpunkt Schmerz (VAS) um einen Endpunkt der Kategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen handelt.</p> <p>Schmerz ist eines der Hauptsymptome der RA und ist aus Patientensicht eines der schwerwiegendsten Symptome [3]. Die meisten RA-Patienten bewerten den Schmerz als größtes Problem mit der höchsten Priorität [19-25]. Ca. 70% der Patienten würden eine Verbesserung der Behandlung von Schmerzen begrüßen [22]. Gemäß <i>ACR Pain Management Task Force</i> ist Schmerz wahrscheinlich der wichtigste durch Patienten berichtete Endpunkt in der Rheumatologie, der eventuell mehr zur Beeinträchtigung der RA-Patienten beiträgt als strukturelle Gelenkschäden [26-27]. Die QUEST-RA Studie [28], die 7.028 Patienten untersuchte, zeigte, dass Schmerz auch der entscheidende Faktor bezüglich der globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten ist und ferner der wichtigste prädiktive Faktor der psychosozialen Gesundheit der RA-Patienten [29]. Das individuelle Schmerzempfinden beeinträchtigt das tägliche Wohlempfinden und hat somit einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität der Betroffenen [4-7]. Durch den sehr hohen Stellenwert, den der Endpunkt Schmerz in dieser Indikation hat, wird er der Endpunktkategorie „Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen“ zugeordnet.</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Neben dem hohen Stellenwert, den der Endpunkt Schmerz für Patienten in der Indikation der rheumatoiden Arthritis hat, zeigt eine Gegenüberstellung der Baselinewerte der Schmerz VAS der I4V-MC-JADV (RA-BEAM) Studienpopulation mit der Verteilung von Schmerz-Scores (VAS) einer normativen Allgemeinbevölkerung, wie stark die Patienten in der Studie I4V-MC-JADV (RA-BEAM) von Schmerzen betroffen waren:</p> <p>In einer Literaturrecherche wurde die Referenz Krishnan et al. [8] identifiziert, in deren Begleitmaterial [9] die Perzentilwerte der Schmerz VAS einer stratifizierten Zufallsstichprobe aus der finnischen Allgemeinbevölkerung (n=1.530; siehe Abbildung 1) berichtet werden.</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--	---

Supplementary table 1. Percentile values of pain on visual analogue scale (range 0-100) in the general population

Age	Centile				
	50 th	75 th	90 th	95 th	99 th
Women					
30-35	0	7.5	17.5	34	63
36-40	4	14.5	31	49	84
41-45	3	13	30	63	81
46-50	5	17	47	68	81
51-55	7	28	59	71	87
56-60	14	44	67	81	100
61-65	13	37.5	61	74	88
66-70	20	42	64	75	100
71-75	24	44	69	77	100
76-80	38	63	75	87	100
>80	46	65	86	94	100
Total	9.5	31.5	61	72	94
Men					
30-35	0	11	33	75	100
36-40	3.5	16	49	63	69
41-45	7	20	38	50	68
46-50	4.5	19.5	33	55	91
51-55	10	28	46	62	79
56-60	12	36	50	63	80
61-65	18	39.5	61	65	70
66-70	14	33	55	61	95
71-75	25	49	68	73	100
76-80	30	59	82	84	84
>80	46	67	95	95	95
Total	10	28	54	67	95

Abbildung 1 Perzentilwerte der Schmerz VAS in der Allgemeinbevölkerung (DBQ)

Die Baselinewerte der Studienpopulation der Studie I4V-MC-JADV (RA-BEAM) betragen für die Schmerz VAS für Männer im Mittel

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 88	<p>Operationalisierung des Endpunkts Schmerz (VAS)</p> <p>Das IQWiG bemerkt zur Operationalisierung des Endpunkts Schmerz (VAS):</p> <p><i>„Der pU begründet die Vorlage der Responderanalysen damit, dass eine Veränderung von ≥ 10 mm etabliert und anerkannt sei, um eine klinisch relevante Veränderung des Schmerzes nachzuweisen, und damit, dass eine Veränderung von ≥ 20 mm ebenso validiert sei. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt.“ (S. 88)</i></p> <p>Die Kommentierung des IQWiG bezüglich der Operationalisierung des Endpunkts Schmerz (VAS) ist für Lilly nicht nachvollziehbar, insbesondere, da die beiden Operationalisierungen (Responderanalysen mit 10 und 20 mm) zu nahezu identischen Resultaten geführt haben, was die Robustheit der Ergebnisse unterstützt.</p> <p>Um einen möglichst vollständigen Eindruck des Wirksamkeitsendpunkts Schmerz (VAS) zu liefern, entschied sich Lilly dazu, den Endpunkt mit verschiedenen MIDs zu operationalisieren. Bei der Wahl der MIDs wurde das Methodenpapier des IQWiG beachtet [18]. Zur Wahl einer MID findet sich im IQWiG Methodenpapier die folgende Aussage:</p> <p><i>„Falls skalenspezifische begründete Irrelevanzschwellen nicht vorliegen oder ableitbar sind, kommen Responderanalysen in Betracht. Hier ist es erforderlich, dass bei diesen Analysen ein</i></p>	Die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
	<p>validiertes bzw. etabliertes Responsekriterium angewendet wurde (z. B. im Sinne einer individuellen Minimal important Difference [MID]).“</p> <p>Aus der Literatur wird ersichtlich (Tabelle 1), dass die MID von 10 mm als etabliert für die Schmerz VAS in der Indikation der rheumatoiden Arthritis gilt [30-32]. Aktuellere Publikationen setzen die MID bei ca. 20 mm höher an [33-34]. Weitere Publikationen berichten MIDs, die zwischen 10 und 20 mm angesiedelt sind [35-36]. Vor diesem Hintergrund ist es gerechtfertigt, den Endpunkt Schmerz (VAS) mit beiden MIDs zu analysieren und die Ergebnisse auf Robustheit zu prüfen. Da beide Operationalisierungen zu nahezu identischen Ergebnissen führten, kann das Ergebnis als robust angesehen werden.</p> <p><i>Tabelle 1 Übersicht über publizierte MIDs für die Schmerz VAS</i></p> <table border="1" data-bbox="277 1038 1155 1310"> <tr> <td data-bbox="277 1038 1155 1310"> <p>Dworkin et al. 2007 [30]</p> <p>“Several studies have examined the clinical importance of changes in chronic pain as assessed by a 10-cm visual analogue scale (VAS), and research has also been conducted on the clinical importance of changes in acute pain using either an NRS or a VAS. These studies provide additional support for the generalizability of the finding that decreases in individuals’ pain intensity of approximately 1 cm (or 1.0 point) (...) represent “minimal” or “little” change, (...)”</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1310 1155 1391"> <p>Wells et al. 2007 [31]</p> <p>“The MCID for the internal anchor(s) was selected. For patients with RA, Wells,</p> </td> </tr> </table>	<p>Dworkin et al. 2007 [30]</p> <p>“Several studies have examined the clinical importance of changes in chronic pain as assessed by a 10-cm visual analogue scale (VAS), and research has also been conducted on the clinical importance of changes in acute pain using either an NRS or a VAS. These studies provide additional support for the generalizability of the finding that decreases in individuals’ pain intensity of approximately 1 cm (or 1.0 point) (...) represent “minimal” or “little” change, (...)”</p>	<p>Wells et al. 2007 [31]</p> <p>“The MCID for the internal anchor(s) was selected. For patients with RA, Wells,</p>	
<p>Dworkin et al. 2007 [30]</p> <p>“Several studies have examined the clinical importance of changes in chronic pain as assessed by a 10-cm visual analogue scale (VAS), and research has also been conducted on the clinical importance of changes in acute pain using either an NRS or a VAS. These studies provide additional support for the generalizability of the finding that decreases in individuals’ pain intensity of approximately 1 cm (or 1.0 point) (...) represent “minimal” or “little” change, (...)”</p>				
<p>Wells et al. 2007 [31]</p> <p>“The MCID for the internal anchor(s) was selected. For patients with RA, Wells,</p>				

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>et al.</i> [37] determined the point at which differences in clinical assessment scores on (...) pain (...) were sufficiently large to correspond to a subjective perception of a meaningful difference from the perspective of the patient. The patients rated themselves as “somewhat better” than their conversational partner when they had (...) 6.2% less pain on a 10 cm visual analog scale (VAS) (...). The MCID taken from this study were: (...) 10 for pain on a 100 mm VAS (...).”</p> <p>Wells et al. 1993 [37] “The pain score needed to improve by a difference of 6.2%, or 0,62 cm on the VAS, for patients to stop rating themselves as about the same (-1.9%) and start rating themselves as somewhat better (-8.1%).”</p> <p>Pope et al. 2009 [36] “Our data on pain using a 100 mm VAS demonstrate that scores of -11.9 and 6.8 are indicative of MID for improvement and worsening using the pain anchor. This result is consistent with data from Wells, <i>et al.</i> [37] here a change of 10 mm on a 0–100 mm VAS was suggestive of the MID score.”</p> <p>Kvamme et al. 2009 [34] Es wurden zwei verschiedene Verfahren verwendet, die in zwei unterschiedlichen MIDs für die Schmerz VAS resultierten: 1) 75% <i>sensitivity cutpoint</i> (MID: -4.0 mm), 2) 80% <i>specificity cutpoint</i> (MID: -19.0 mm).</p> <p>Strand et al. 2011 [32] „Pain and global assessment of disease activity by VAS. It is generally accepted that a 10-point change on a 0–100 VAS corresponds to MCID for</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>pain and global assessments.“</p> <hr/> <p>Tubach et al. 2012 [35] „For pain in the whole sample, the MCII for absolute difference was -17 (95% CI -18, -15) (...)“</p> <p>“We recommend the use of values of MCII (15 of 100 for absolute improvement (...)) (...) in reporting the results of trials using pain, (...) as outcome criteria for any of the 5 involved rheumatic diseases.”</p> <hr/> <p>Ward et al. 2014 [33] “With the criterion of a specificity of 0.80, an improvement of (...) 20 points on the pain score were the thresholds for MCII (table 3).“</p> <p>Es ist bekannt, dass oft nicht nur eine etablierte oder validierte MID für die Analyse eines Endpunkts existiert. Farrar et al. empfehlen daher die Darstellung über kumulative Verteilungsfunktionen, die die ganze Bandbreite an möglichen MIDs darstellt. Somit kann verhindert werden, dass die willkürliche Wahl einer MID die vorliegenden Daten falsch wiedergeben [38].</p> <p>Auch die FDA schreibt in ihrer <i>Guidance for Industry – Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims</i> [39]:</p> <p>„To demonstrate treatment benefit, we find it informative to examine the cumulative distribution function (CDF) of responses between treatment groups to characterize the treatment effect (...)“</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Referenz <i>Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations</i> [30] der <i>Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials</i> (IMMPACT) findet sich dazu die folgende Aussage:</p> <p><i>“It is also recommended that all chronic pain clinical trials report a cumulative proportion of responder analysis. (...) Using such a graph, it is possible to compare treatment groups with respect to the percentages of patients achieving any percentage of pain reductions (...).”</i></p> <p>Vor diesem Hintergrund hat sich Lilly dazu entschlossen, die Ergebnisse mittels einer CDF darzustellen.</p> <p>Da das IQWiG in dem Bericht <i>Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie bei der rheumatoiden Arthritis</i> die MID von 6.2 mm für den Endpunkt Schmerz (VAS) herangezogen hat [4,37], wurde der Endpunkt Schmerz (VAS) zusätzlich auch noch mit dieser MID berechnet.</p> <p>Die Ergebnisse stützen die bereits vorhandenen unter Verwendung der MIDs 10 und 20 mm: auch bei einer MID von 6.2 mm bleibt Baricitinib Adalimumab signifikant überlegen ($p = 0,014$ [Gesamtpopulation]; [40]). Aus den CDFs wird ersichtlich, dass die Kurven für das Ansprechen unter Baricitinib bzw. Adalimumab über einen weiteren Bereich klar separiert sind, mit konsistent höhere</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--	---

Responderraten für Baricitinib.

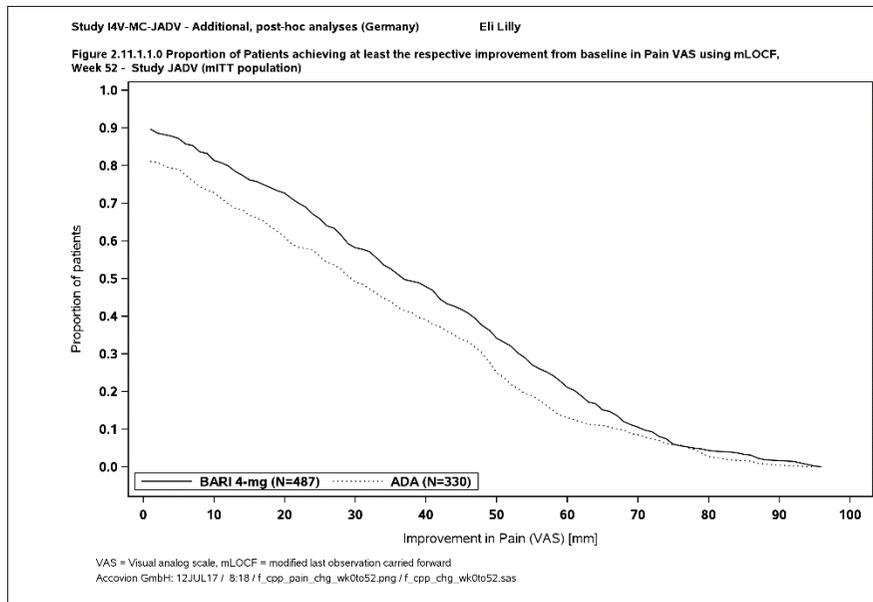
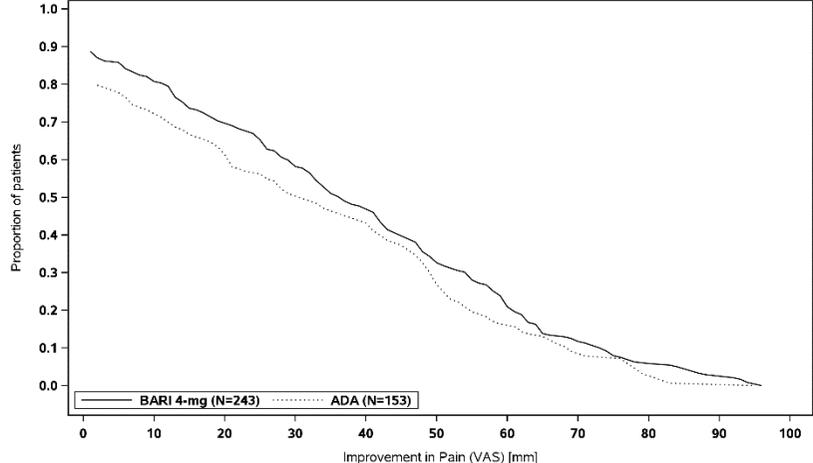
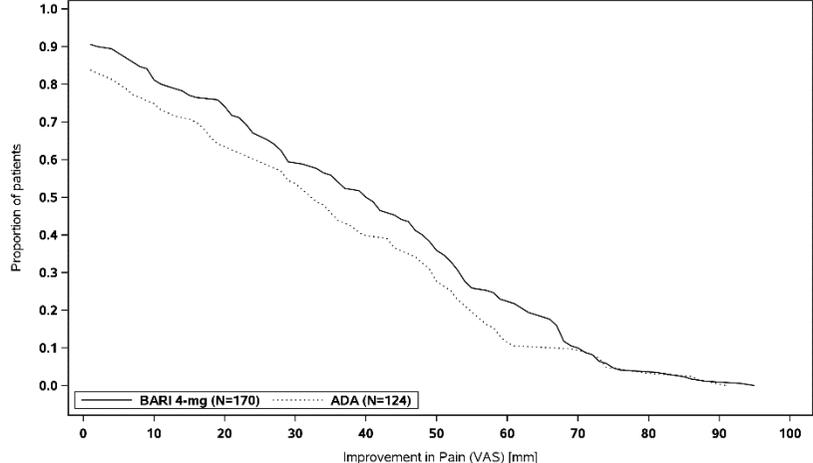


Abbildung 2 Cumulative Distribution Function des Endpunkts Schmerz (VAS) für die Behandlungsgruppen Baricitinib (BARI) und Adalimumab (ADA) zu Woche 52 (Gesamtpopulation)

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Study 14V-MC-JADV - Additional, post-hoc analyses (Germany) Eli Lilly</p> <p>Figure 2.11.1.1.1 Proportion of Patients achieving at least the respective improvement from baseline in Pain VAS using mLOCF, Week 52 - Study JADV (mITT population - Patients with 1 previous cDMARD)</p>  <p>VAS = Visual analog scale, mLOCF = modified last observation carried forward Accovion GmbH: 12JUL17 / 8:18 / f_cpp_pain_chg_wk0to52_cd1.png / f_cpp_chg_wk0to52.sas</p> <p><i>Abbildung 3 Cumulative Distribution Function des Endpunkts Schmerz (VAS) für die Behandlungsgruppen Baricitinib (BARI) und Adalimumab (ADA) zu Woche 52 (Population Fragestellung 2)</i></p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>Study 14V-MC-JADV - Additional, post-hoc analyses (Germany) Eli Lilly</p> <p>Figure 2.11.1.1.2a Proportion of Patients achieving at least the respective improvement from baseline in Pain VAS using mLOCF, Week 52 - Study JADV (mITT population - Patients with 2 or more previous cDMARDs and only methotrexate during study)</p>  <p>VAS = Visual analog scale, mLOCF = modified last observation carried forward Accovion GmbH: 12JUL17 / 8:18 / f_cop_pain_chg_wk0to52_cd2a.png / f_cop_chg_wk0to52.sas</p> <p><i>Abbildung 4 Cumulative Distribution Function des Endpunkts Schmerz (VAS) für die Behandlungsgruppen Baricitinib (BARI) und Adalimumab (ADA) zu Woche 52 (Population Fragestellung 3)</i></p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 43	<p>Endpunktkategorie des Endpunkts EQ-5D VAS</p> <p>Das IQWiG kommentiert bezüglich der Endpunktkategorie für den Endpunkt EQ-5D VAS:</p> <p><i>„Der Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) wird ebenfalls der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet, weil der pU auch für diesen Endpunkt keine Quellen vorlegt, denen eine Einteilung der VAS dieses Endpunkts in Schweregrade zu entnehmen wäre.“ (S. 43)</i></p> <p>Lilly bleibt bei der Einschätzung, dass es sich in der Indikation der rheumatoiden Arthritis bei dem Endpunkt EQ-5D VAS um einen Endpunkt der Kategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen handelt.</p> <p>Für die Bestimmung der Endpunktkategorie des Endpunkts EQ-5D VAS wurden die Publikationen Huber et al. (2016), Szende et al. (2004) und Lillegraven (2007) herangezogen [11-13]. Die Publikationen von Huber und Szende et al. berichten EQ-5D VAS Werte der deutschen Allgemeinbevölkerung, während die Publikation von Lillegraven et al. EQ-5D VAS Werte aus dem <i>Oslo RA Register</i> (ORAR) berichtet. Die Verwendung von normativen Daten stellt ein übliches Vorgehen dar, um die in einer bestimmten Krankheit gemessenen Werte zu interpretieren [11]. Zusätzlich erlauben die Daten der ORAR, die Werte der Studienpopulation mit</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>denen einer RA-Population zu vergleichen.</p> <p><u>Vergleich mit der deutschen Allgemeinbevölkerung</u></p> <p>Da der Altersdurchschnitt der RA-BEAM Studienpopulation bei 53,3 Jahren (SD 12,1 Jahre) liegt, wurde der EQ-5D VAS Wert an Baseline mit EQ-5D VAS Werten der deutschen Allgemeinbevölkerung in der Altersgruppe 50-59 Jahren verglichen. In der I4V-MC-JADV (RA-BEAM) Studie (RA-BEAM) beträgt der Durchschnitt (SD) des EQ-5D VAS an Baseline 50,9 (20,1) in der Baricitinib-Gruppe und 50,3 (21,5) in der Adalimumab-Gruppe. Diese Werte befinden sich deutlich unter denen der deutschen Bevölkerung im Alter 50-59 Jahre: der EQ-5D VAS beträgt hier im Durchschnitt (SD) 79,4 (18,8) [11], respektive 81,9 (15,2) [13]. Somit liegen die EQ-5D VAS Werte der Studienpopulation an Baseline ca. 1,5 bis 2 SD unter den Werten der entsprechenden Altersgruppe, was einen erheblich schlechteren allgemeinen Gesundheitszustand im Vergleich zur deutschen Allgemeinbevölkerung bedeutet.</p> <p>Vergleicht man die Durchschnittswerte an Baseline der Baricitinib- und Adalimumab-Gruppe mit denen anderer Altersgruppen der deutschen Allgemeinbevölkerung, so lässt sich feststellen, dass diese in der Größenordnung sogar noch unter denen der Altersgruppe mit dem schlechtesten Gesundheitszustand liegen – den über 80jährigen. Hier liegt der EQ-5D VAS bei 58,7 (19,6) (Hubert et al.), bzw. 58,9 (27,1). Der Gesundheitszustand der RA-</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p>BEAM Studienpopulation liegt somit sogar noch unter einem Gesundheitszustand, wie er im Durchschnitt bei Personen anzutreffen ist, die 30 Jahre und mehr älter sind.</p> <p><u>Vergleich mit ORAR</u></p> <p>Lillegraven et al. [12] berichten in ihrer Publikation u.a. Werte der EQ-5D VAS aus dem rheumatoide Arthritis Patientenregister ORAR stratifiziert nach Alter (Tabelle 2). <i>Tabelle 2 Daten aus ORAR [12]</i></p> <table border="1" data-bbox="277 850 1155 1118"> <thead> <tr> <th></th> <th><i>Alle Patienten</i></th> <th><i>< 40 Jahre (n=97)</i></th> <th><i>40-59 Jahre (n=341)</i></th> <th><i>60-74 Jahre (n=373)</i></th> <th><i>≥ 75 Jahre (n=230)</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>EQ-VAS Mittelwert (SD)</i></td> <td>62,0 (20,9)</td> <td>70,0 (20,4)</td> <td>64,7 (20,4)</td> <td>61,8 (20,0)</td> <td>54,5 (21,2)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Auch hier zeigt ein Vergleich mit den berichteten Altersgruppen, dass sich die Patienten noch immer knapp 1 SD unter dem Mittelwert der entsprechenden Altersgruppe (40-59 Jahre) befinden. Selbst der Mittelwert der höchsten Altersgruppe (≥ 75 Jahre) liegt noch über dem Mittelwert der I4V-MC-JADV (RA-BEAM) Studienpopulation.</p> <p>Aus den Vergleichen mit der deutschen Allgemeinbevölkerung und</p>		<i>Alle Patienten</i>	<i>< 40 Jahre (n=97)</i>	<i>40-59 Jahre (n=341)</i>	<i>60-74 Jahre (n=373)</i>	<i>≥ 75 Jahre (n=230)</i>	<i>EQ-VAS Mittelwert (SD)</i>	62,0 (20,9)	70,0 (20,4)	64,7 (20,4)	61,8 (20,0)	54,5 (21,2)	
	<i>Alle Patienten</i>	<i>< 40 Jahre (n=97)</i>	<i>40-59 Jahre (n=341)</i>	<i>60-74 Jahre (n=373)</i>	<i>≥ 75 Jahre (n=230)</i>									
<i>EQ-VAS Mittelwert (SD)</i>	62,0 (20,9)	70,0 (20,4)	64,7 (20,4)	61,8 (20,0)	54,5 (21,2)									

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einer entsprechenden Altersgruppe, die an rheumatoider Arthritis erkrankt ist, kann auf die besondere Schwere der in der Studie an Baseline gemessenen EQ-5D VAS Werte geschlossen werden.</p> <p>Folglich wird der Endpunkt EQ-5D VAS der Endpunktkategorie „Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität“ zugeordnet. Die signifikante Überlegenheit von Baricitinib gegenüber Adalimumab begründet somit einen Zusatznutzen geringen Ausmaßes für den Endpunkt EQ-5D VAS.</p>	
S. 88	<p>Operationalisierung des Endpunkts EQ-5D VAS</p> <p>Das IQWiG bemerkt zur Operationalisierung des Endpunkts EQ-5D VAS:</p> <p><i>„Der pU beschreibt, dass für Patienten mit rheumatoider Arthritis keine MID für die EQ-5D VAS identifiziert werden konnte. Er begründet die Vorlage der Responderanalyse damit, dass ein Responsekriterium von 10 mm als beste Annäherung zu den in einer Population von Krebspatienten validierten MIDs von 7 mm und 12 mm gewählt wurde. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt.“</i> (S. 88)</p> <p>Lilly nimmt die Position des IQWiG zur Kenntnis, dass dieses „nur MIDs als relevant betrachtet, die bei Patienten mit rheumatoider Arthritis validiert sind“, bleibt aber bei dem Standpunkt, dass diese</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Der Gesundheitszustand wird patientenberichtet mittels einer visuellen Analogskala erfasst, auf welcher der Patient seinen Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung einschätzt. Dabei steht 0 mm für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 mm für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand. Für die mittlere Veränderung für den patientenrelevanten Endpunkt Gesundheitszustand, erfasst mittels EQ-5D VAS, zeigt sich ein statistisch signifikanter, positiver Effekt zugunsten von Baricitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>MID vor der verfügbaren Datenlage die beste Annäherung an eine MID darstellt.</p> <p>Um die Robustheit der Analyse des Endpunkts EQ-5D VAS weiter zu untermauern, werden im Folgenden die CDFs bzgl. dieses Endpunkts präsentiert.</p> <p>Auch hier zeigen sich konsistent höhere Responderraten für Baricitinib – unabhängig davon, welche MID gewählt werden würde, respektive in einer rheumatoiden Arthritis Population validiert wäre.</p>	<p>(19,9 vs. 13,3; LSMD 7,4 [95 %-KI 4,2; 10,7]; p-Wert <0,001). Die klinische Relevanz dieses Effektes lässt sich jedoch nicht abschließend beurteilen, da das 95 % Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt (Hedges' g: 0,32 [0,18; 0,46]).</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Study 14V-MC-JADV - Additional, post-hoc analyses (Germany) Eli Lilly</p> <p>Figure 2.11.1.2.0 Proportion of Patients achieving at least the respective improvement from baseline in EQ5D-5L VAS using mLOCF, Week 52 - Study JADV (mITT population)</p> <p>Legend: BARI 4-mg (N=487) (solid line), ADA (N=330) (dotted line)</p> <p>VAS = Visual analog scale, mLOCF = modified last observation carried forward, EQ5D-5L = European Quality of Life 5 dimensions 5 levels Accovion GmbH: 12JUL17 / 8:18 / f_cpp_eq5d_chg_wk0to52.png / f_cpp_chg_wk0to52.sas</p> <p>Abbildung 5 Cumulative Distribution Function des Endpunkts EQ-5D VAS für die Behandlungsgruppen Baricitinib (BARI) und Adalimumab (ADA) zu Woche 52 (Gesamtpopulation)</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Study 14V-MC-JADV - Additional, post-hoc analyses (Germany) Eli Lilly</p> <p>Figure 2.11.1.2.1 Proportion of Patients achieving at least the respective improvement from baseline in EQ5D-5L VAS using mLOCF, Week 52 - Study JADV (mITT population - Patients with 1 previous cDMARD)</p> <p>— BARI 4-mg (N=243) ADA (N=153)</p> <p>VAS = Visual analog scale, mLOCF = modified last observation carried forward, EQ5D-5L = European Quality of Life 5 dimensions 5 levels Accovion GmbH: 12JUL17 / 8:18 / f_cpp_eq5d_chg_wk0to52_cd1.png / f_cpp_chg_wk0to52.sas</p> <p>Abbildung 6 Cumulative Distribution Function des Endpunkts EQ-5D VAS für die Behandlungsgruppen Baricitinib (BARI) und Adalimumab (ADA) zu Woche 52 (Population Fragestellung 2)</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Study 14V-MC-JADV - Additional, post-hoc analyses (Germany) Eli Lilly</p> <p>Figure 2.11.1.2.2a Proportion of Patients achieving at least the respective improvement from baseline in EQ5D-SL VAS using mLOCF, Week 52 - Study JADV (mITT population - Patients with 2 or more previous cDMARDs and only methotrexate during study)</p> <p>Legend: BARI 4-mg (N=170) (solid line), ADA (N=124) (dotted line)</p> <p>VAS = Visual analog scale, mLOCF = modified last observation carried forward, EQ5D-SL = European Quality of Life 5 dimensions 5 levels Accovion GmbH: 12JUL17 / 8:18 / f_cpp_eq5d_chg_wk0to52_cd2a.png / f_cpp_chg_wk0to52.sas</p> <p>Abbildung 7 Cumulative Distribution Function des Endpunkts EQ-5D VAS für die Behandlungsgruppen Baricitinib (BARI) und Adalimumab (ADA) zu Woche 52 (Population Fragestellung 3)</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 35 S. 64	<p>Zusatznutzen und Operationalisierung des Endpunkts Morgensteifigkeit</p> <p>Das IQWiG kommentiert die Auswertung des Endpunkts Morgensteifigkeit folgendermaßen:</p> <p><i>„Für den Endpunkt Morgensteifigkeit zeigt sich für den Median der Differenzen (primär geplante Auswertungsart) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</i></p> <p><i>Dies weicht von der Bewertung des pU ab, der – abweichend von der primär geplanten Auswertungsart für diesen Endpunkt – auf Basis der mITT-Population (Anm. Lilly: der Gesamtpopulation) der Studie JADV durch die Auswertung der mittleren Veränderung einen Hinweis auf einen Zusatznutzen beansprucht.“ (S. 35)</i></p> <p>Lilly nimmt zu den zwei vom IQWiG aufgeworfenen Punkten 1) kein Zusatznutzen für den Endpunkt Morgensteifigkeit und 2) Abweichung von der primär geplanten Auswertung, wie folgt Stellung:</p> <p><u>Zusatznutzen von Baricitinib für den Endpunkt Morgensteifigkeit</u></p> <p>Lilly sieht für die Patientenpopulationen der Fragestellungen 2 und 3 einen Zusatznutzen weiterhin als gegeben an.</p>	<p>Die Morgensteifigkeit beschreibt eine Einschränkung der Beweglichkeit der Gelenke, die direkt nach dem Aufwachen von den Patienten wahrgenommen wird. Die Dauer der Morgensteifigkeit in Minuten wurde mittels eines ePRO-Tablets oder eines elektronischen Tagebuchs erhoben. Für den patientenrelevanten Endpunkt Morgensteifigkeit zeigt sich für den Median der Differenzen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Baricitinib+ MTX (-50,0 vs. -22,0; Median der Differenzen -13,0 [95 %-KI -30,0; 0,0]; p-Wert = 0,033). Die klinische Relevanz dieses Effektes lässt sich allerdings nicht abschließend beurteilen, da das 95 % Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse aus ANCOVA) nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt (Hedges' g: -0,18 [-0,36; 0,01]).</p> <p>Aus dem Einwand und den Ausführungen ergibt sich für die Nutzenbewertung keine Änderung.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei der Morgensteifigkeit handelt es sich um ein typisches Begleitsymptom der RA, und die Dauer der Morgensteifigkeit korreliert mit der körperlichen Einschränkung des Patienten und dessen Lebensqualität [41]. Morgensteifigkeit beschreibt eine Einschränkung der Beweglichkeit der Gelenke, die direkt nach dem Aufwachen von den Patienten wahrgenommen wird. Sie führt zu einer starken Einschränkung der üblichen morgendlichen Tätigkeiten, wie beispielsweise dem Aufstehen und der Körperpflege.</p> <p>Aus Patientensicht ist die Dauer der Morgensteifigkeit ein extrem beeinträchtigendes Krankheitssymptom, welches starken Einfluss auf die Lebensqualität, den Funktionsstatus und die Arbeitsfähigkeit ausübt und welches ein wichtiges und klinisch relevantes Element der Krankheitsaktivität darstellt [42-44]. RA-Patienten beschreiben die Dauer der Morgensteifigkeit als wichtige Konsequenz der Erkrankung und sehen sie als relevantes Symptom, welches sich von anderen Symptomen der RA, wie Schmerz, unterscheidet. Viele der Patienten beschreiben, dass die Steifigkeit der Gelenke von Tag zu Tag in ihrer Dauer und Intensität variiert und einen großen Einfluss auf die Lebensqualität haben kann. Speziell die Mobilität, Balance, Geschicklichkeit und der Bewegungsradius seien negativ durch die RA-bedingte Steifigkeit der Gelenke beeinflussbar [45-47]. Eine Umfrage unter 518 Rheumatologen und mit 750 RA-Patienten in elf europäischen Ländern zeigte, dass 92%</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p>der Patienten die Morgensteifigkeit als mittelschwer bis schwer beeinträchtigend beschreiben und 82% der Patienten angeben, dass sie einen erheblichen negativen Einfluss auf ihre Lebensqualität ausübt [48]. 95% der befragten Rheumatologen stimmten diesem Ergebnis zu [48].</p> <p>Der Schweregrad dieses Endpunkts wird anhand der Baselinewerte der Patienten abgeleitet. Khan et al., 2009 [49] nehmen für den patientenberichteten Endpunkt Morgensteifigkeit (Dauer) – „Morning Joint Stiffness (MJS)“ – eine Einteilung in: keine: 0 Minuten, mild: 1 – 30 Minuten, mittelschwer: 31 – 60 Minuten und schwer: > 60 Minuten vor. Nach vorangegangener Therapie haben die Patienten immer noch eine lange Dauer der Morgensteifigkeit (> 60 min; Tabelle 3). Die Krankheitsaktivität und Krankheitslast zu Baseline ist demnach hoch. Folglich wird der Endpunkt „Dauer der Morgensteifigkeit“ der Endpunktkategorie „Schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen“ zugeordnet.</p> <p><i>Tabelle 3 Baselinewerte der Dauer der Morgensteifigkeit der Studienpopulation der Studie I4V-MC-JADV (RA-BEAM)</i></p> <table border="1" data-bbox="275 1233 1155 1393"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="3">Dauer der Morgensteifigkeit (min)</th> </tr> <tr> <th>Behandlungsgruppe</th> <th>Gesamtpopulation</th> <th>Population Fragestellung 2</th> <th>Population Fragestellung 3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Baricitinib, MW</td> <td>120,53 (143,52)</td> <td>133,00 (174,60)</td> <td>115,16 (118,38)</td> </tr> </tbody> </table>		Dauer der Morgensteifigkeit (min)			Behandlungsgruppe	Gesamtpopulation	Population Fragestellung 2	Population Fragestellung 3	Baricitinib, MW	120,53 (143,52)	133,00 (174,60)	115,16 (118,38)	
	Dauer der Morgensteifigkeit (min)													
Behandlungsgruppe	Gesamtpopulation	Population Fragestellung 2	Population Fragestellung 3											
Baricitinib, MW	120,53 (143,52)	133,00 (174,60)	115,16 (118,38)											

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
	<table border="1" data-bbox="280 528 1151 635"> <tr> <td data-bbox="280 528 497 564">(SD)</td> <td data-bbox="497 528 719 564"></td> <td data-bbox="719 528 940 564"></td> <td data-bbox="940 528 1151 564"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 564 497 635">Adalimumab, MW (SD)</td> <td data-bbox="497 564 719 635">121,32 (150,37)</td> <td data-bbox="719 564 940 635">126,92 (146,74)</td> <td data-bbox="940 564 1151 635">124,04 (157,41)</td> </tr> </table> <p data-bbox="280 671 1151 906">Laut AM-NutzenV gilt jegliche Verbesserung eines Endpunkts dieser Kategorie als ein Zusatznutzen geringen Ausmaßes [50]. Da sich der Median der Differenzen zwischen der mit Baricitinib und der mit Adalimumab behandelten Patientengruppe signifikant unterscheidet ($p = 0,033$, [51]), leitet Lilly für diesen Endpunkt einen Zusatznutzen geringen Ausmaßes für Baricitinib für diesen Endpunkt ab.</p> <p data-bbox="280 927 1151 963"><u>Abweichung von der primär geplanten Auswertung</u></p> <p data-bbox="280 975 1151 1241">Die primär geplante Auswertungsart für den Endpunkt Morgensteifigkeit ist nicht-parametrisch und ermöglicht deshalb keine Berechnung einer standardisierten Mittelwertsdifferenz (Hedge's g). Um dennoch eine Ableitung des Zusatznutzens gemäß dem IQWiG Methodenpapier [18] zu ermöglichen wurden aus diesem Grund die Ergebnisse der parametrischen Analyse im Dossier Modul 4 dargestellt. Es wurden jedoch beide Analysen durchgeführt und sind in Modul 5 hinterlegt.</p> <p data-bbox="280 1262 1151 1391">Da sich die Ergebnisse der parametrischen und nicht-parametrischen Analyse in ihrer statistischen Signifikanz nicht unterscheiden, ergeben sich keine Konsequenzen für den von Lilly beanspruchten Zusatznutzen von Baricitinib für den Endpunkt</p>	(SD)				Adalimumab, MW (SD)	121,32 (150,37)	126,92 (146,74)	124,04 (157,41)	
(SD)										
Adalimumab, MW (SD)	121,32 (150,37)	126,92 (146,74)	124,04 (157,41)							

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Morgensteifigkeit.	
S. 36	<p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unter Baricitinib-Behandlung</p> <p>Das IQWiG bemerkt zu den SUE in der Fragestellung 2:</p> <p><i>„Für den Endpunkt SUE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Baricitinib + MTX. Bei diesem Endpunkt liegt darüber hinaus zwar ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Gelenkerosionsstatus vor, dieses Ergebnis führt jedoch nicht zu einer nach Subgruppen getrennten Ableitung des Zusatznutzens (siehe Abschnitt 2.5.2.4). Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX.“ (S. 36)</i></p> <p>Für eine adäquate Beurteilung des Sicherheitsprofils einer Substanz ist der Vergleich gegenüber Placebo ein essentieller Bestandteil. Im Studienprogramm von Baricitinib in der Indikation rheumatoide Arthritis liegen für insgesamt 2.067 Patienten direkte</p>	<p>Aus den weiteren Ausführungen ergibt sich für die Nutzenbewertung keine Änderung.</p> <p>Für den Endpunkt SUE zeigt sich für die Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Nachteil von Baricitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX (7,8 % vs. 3,9 %; RR 1,98 [1,07; 3,66], p=0,027).</p> <p>Auch für diesen Endpunkt ergibt sich, in Analogie zum Morbiditätsendpunkt „Krankheitsaktivität (VAS)“ eine Effektmodifikation durch das Merkmal Gelenkerosionsstatus, sodass für SUE ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Baricitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX nur für Patienten mit ≥ 3 Gelenkerosionen resultiert (RR 2,81 [95 %-KI</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vergleichsdaten zwischen Baricitinib (n = 997) und Placebo (n = 1.070) bis Woche 24 vor. Eine länger andauernde Behandlung mit Placebo wäre vor dem Hintergrund verfügbarer aktiver Kontrollsubstanzen ethisch nicht vertretbar. Die Raten der SUE liegen in dieser Population auf demselben Niveau wie Placebo (Patienten mit SUE; Baricitinib: 53 (5,3%), Placebo: 50 (4,7%)), was auch vom CHMP im EPAR bestätigt wird [16].</p> <p>Diese Ergebnisse finden sich auch in der Studie I4V-MC-JADV (RA-BEAM), in der die SUE-Raten nahezu identisch (4,5% [Placebo] vs. 4,7% [Baricitinib] an Woche 24) waren.</p> <p>Die in dieser Studie beobachtete niedrigere Rate an SUE von Adalimumab gegenüber Placebo ist vor dem Hintergrund weiterer Studiendaten ungewöhnlich. So liegt in der Meta-Analyse von Michaud et al. (2014) die Rate von SUE von Adalimumab auf Placeboniveau: eine Metaanalyse aus 8 Studien, die die SUE-Rate unter Adalimumab mit der SUE-Rate unter Kontrolltherapie verglich, resultierte in einer <i>Odds Ratio</i> von 0,93 (95%-KI 0,72; 1,19) für Adalimumab. Insgesamt erfuhr 190 von 1.973 mit Adalimumab behandelten Patienten mindestens ein SUE (9,6%), im Vergleich zu 124 von 1.323 Patienten unter Kontrollbehandlung (9,3%) [14].</p> <p>Mitentscheidend für die Bewertung des Sicherheitsprofils einer Substanz ist die Betrachtung der SUEs nach SOC und PT, wie beispielsweise in der ICH Guideline E2F on Development Safety Update Report (2010) genannt [52]. Bei Vergleich der SUEs</p>	<p>1,32; 5,96]), wohingegen für Patienten mit 1-2 Gelenkerosionen und Seropositivität kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil aus den Analysen resultiert.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zwischen Baricitinib und Adalimumab auf Ebene der SOCs und Preferred Terms (PT) ergaben sich in der Studie I4V-MC-JADV (RA-BEAM) keine signifikanten Unterschiede.</p> <p>Um die Ergebnisse bestmöglich in der Versorgungskontext einordnen zu können, ist es wichtig, die beobachteten SUE-Raten im Baricitinib- und Adalimumab-Arm in der Studie RA-BEAM im Gesamtkontext weiterer verfügbarer Evidenz zu betrachten.</p>	
S. 32	<p>Messung der Remission durch SDAI</p> <p>Das IQWiG kommentiert die alleinige Verwendung des Endpunkts SDAI $\leq 3,3$ zur Messung der Remission:</p> <p><i>„Für die vorliegende Nutzenbewertung sollten für den Endpunkt Remission gemäß ACR/European League Against Rheumatism (EULAR) auch die Definition auf Basis des Clinical Disease Activity Index (CDAI) ($\leq 2,8$) und die boolesche Definition (Anzahl druckschmerzhafter und geschwollener Gelenke jeweils ≤ 1 und DAS28-hsCRP ≤ 1 mg/dl und Krankheitsaktivität [VAS von 0 bis 10 cm] ≤ 1 cm) betrachtet werden, deren Auswertungen in der Studie JADV geplant waren. Der pU liefert jedoch für diese Definitionen keine Auswertungen für die relevante Teilpopulation (siehe auch Abschnitt 2.9.2.4.3).“ (S.32)</i></p> <p>1. Der G-BA hat in seinem Beratungsgespräch deutlich gemacht, dass zur Messung der Remission die Auswertung über die</p>	<p>Eine Remission – erhoben mittels des Simplified Disease Activity Index (SDAI) - wird als patientenrelevant betrachtet. Der SDAI ist ein klinisches Konstrukt, das sich aus Informationen zu druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken, zum hsCRP als Entzündungsparameter und zur Krankheitsaktivität die sowohl vom Patienten als auch vom Untersucher auf einer VAS angegeben werden zusammensetzt. Eine Remission wird über das Erreichen eines SDAI $\leq 3,3$ operationalisiert.</p> <p>Der Endpunkt „Remission“ wurde in der Studie JADV darüber hinaus über den CDAI und die boolesche Definition nach ACR-EULAR erhoben. Diese weiteren Operationalisierungen wurden ergänzend in die Nutzenbewertung eingeschlossen.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>boolesche Definition oder über den Endpunkt SDAI $\leq 3,3$ herangezogen werden kann.</p> <p>2. Lilly hat zur Messung der Remission nicht nur den Endpunkt SDAI $\leq 3,3$ betrachtet, sondern auch den Endpunkt DAS28-hsCRP $\leq 2,6$, da verschiedene Scoring-Algorithmen zu Grunde liegen und somit die Robustheit der Ergebnisse geprüft werden kann. Zur Verwendung des Endpunkts DAS28-hsCRP $\leq 2,6$ siehe bitte den entsprechenden Abschnitt in diesem Dokument.</p> <p>3. Aus Gründen der starken Überschneidung mit dem Endpunkt SDAI wurde davon abgesehen, für die Messung der Remission auch den Endpunkt CDAI $\leq 2,8$ heranzuziehen.</p>	
S. 85	<p>Messung der Remission durch DAS28-hsCRP</p> <p>Das IQWiG bemerkt zur Messung der Remission durch den Endpunkt DAS28-hsCRP $\leq 2,6$:</p> <p><i>„Der pU liefert eine Quelle, der zufolge eine Remission bei einem DAS28-Score von $< 2,6$ vorläge [11], und führt auch an, dass im IQWiG-Bericht „Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie bei der rheumatoiden Arthritis“ [12] die Remission basierend auf DAS28 als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt sei. Dieser Einschätzung wird nicht mehr gefolgt.“ (S. 85)</i></p>	<p>Eine Remission – erhoben mittels des Simplified Disease Activity Index (SDAI) - wird als patientenrelevant betrachtet. Der SDAI ist ein klinisches Konstrukt, das sich aus Informationen zu druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken, zum hsCRP als Entzündungsparameter und zur Krankheitsaktivität die sowohl vom Patienten als auch vom Untersucher auf einer VAS angegeben werden zusammensetzt. Eine Remission wird über das Erreichen eines SDAI $\leq 3,3$ operationalisiert.</p> <p>Der Endpunkt „Remission“ wurde in der Studie JADV darüber hinaus über den CDAI und die boolesche Definition nach ACR-</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Lilly hat diese Operationalisierung des Endpunkts verwendet, da sie 1) in der Studie I4V-MC-JADV (RA-BEAM) präspezifiziert war und 2) im Bericht des IQWiG <i>Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie bei der rheumatoiden Arthritis</i> [4] zur Messung der Remission herangezogen wurde. 2. Weiterhin wurde die Remission mittels dem Endpunkt SDAI $\leq 3,3$ gemessen. 3. Beide Responderanalysen zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied an Woche 52 zwischen Patienten, die mit Baricitinib oder mit Adalimumab behandelt werden. Die Ergebnisse des Endpunkts SDAI $\leq 3,3$ unterstützen somit das Ergebnis des Endpunkts DAS28-hsCRP $\leq 2,6$. 	<p>EULAR erhoben. Diese weiteren Operationalisierungen wurden ergänzend in die Nutzenbewertung eingeschlossen.</p> <p>Eine niedrige Krankheitsaktivität stellt – erhoben mittels des DAS28-hsCRP – einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Der DAS28-hsCRP bewertet die Krankheitsaktivität der rheumatoiden Arthritis und kombiniert Informationen zu druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken, zum Entzündungsparameter (hsCRP) sowie zur vom Patienten auf einer VAS angegebenen Krankheitsaktivität. Eine niedrige Krankheitsaktivität durch das Erreichen eines DAS28-hsCRP $\leq 3,2$ stellt ein patientenrelevantes Therapieziel dar.</p> <p>Der Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ wurde in der Studie JADV darüber hinaus mit dem CDAI und SDAI erhoben. Diese weiteren Operationalisierungen wurden ergänzend in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Es ist anzumerken, dass die Effektschätzer zur niedrigen Krankheitsaktivität, operationalisiert über DAS28-hsCRP $\leq 3,2$ bzw. CDAI ≤ 10, statistisch zwar nicht signifikant sind, jedoch in ihrer Richtung und Größenordnung die statistisch signifikanten Ergebnisse der Operationalisierung als SDAI ≤ 11 stützen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.91	<p>Daten für den Endpunkt FACIT-F</p> <p>Das IQWiG bemerkt bezüglich des Endpunkts Fatigue (FACIT-F):</p> <p><i>„Der pU liefert für den Endpunkt Fatigue (FACIT-F) keine Daten für die relevanten Teilpopulationen. Er liefert auch keine Begründung dafür, dass er diesen für Patienten mit rheumatoider Arthritis hochrelevanten Endpunkt nicht einschließt.“ (S. 91)</i></p> <p>Im Nutzendossier wurde der Endpunkt schwerste Müdigkeit als Bestandteil des Endpunkts Fatigue dargestellt.</p> <p>Aus Gründen der Vollständigkeit werden die Ergebnisse des FACIT-F mit dieser Stellungnahme nachgereicht [53]. Es ergeben sich keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p>	<p>Für den patientenrelevanten Endpunkt Fatigue, erhoben mittels FACIT-F, zeigt sich für die mittlere Veränderung von Studienbeginn zu Woche 52 ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Baricitinib+ MTX (10,8 vs. 9,8; LSMD 1,3 [95 %-KI 0,1; 2,6]; p-Wert = 0,033). Die klinische Relevanz dieses Effektes lässt sich aber nicht abschließend beurteilen, da das 95 % Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse aus ANCOVA) nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt (Hedges' g: 0,15 [0,01; 0,29]).</p>
S. 93	<p>Endpunkt schwere Infektionen</p> <p>Das IQWiG kommentiert die Auswahl des Endpunkts schwere Infektionen im Nutzendossier wie folgt, und schließt stattdessen den Endpunkt schwerwiegende Infektionen in die Nutzenbewertung ein:</p> <p><i>„Schwere Infektionen werden nicht eingeschlossen, da unklar ist, anhand welcher Kriterien sie vom Untersucher im CRF als schwere Infektionen verzeichnet wurden.“ (S. 94)</i></p> <p><i>„Auf Basis dieser Methodik wurden folgende spezifische UE ausgewählt:</i></p>	<p>Für den patientenrelevanten Endpunkt Schwerwiegende Infektionen (SUE der Systemorganklasse [SOC] „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ lässt sich kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil von Baricitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX ableiten.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(...)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>schwerwiegende Infektionen</i>“ (S.93) <p>Für beide Endpunkte (schwere Infektionen, schwerwiegende Infektionen) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Baricitinib und Adalimumab.</p> <p>Schwere Infektionen wurde von Lilly in die Nutzenbewertung eingeschlossen, 1) da sie Bestandteil der <i>adverse events of special interest</i> waren und 2) da der Endpunkt schwerwiegende Infektionen bereits in der Analyse der SUE enthalten war.</p> <p>Die Auswahl des Endpunkts schwerwiegende Infektionen statt schwere Infektionen ändert somit nicht das Ergebnis der Nutzenbewertung.</p>	
S. 82	<p>Messung der Morgensteifigkeit</p> <p>Das IQWiG bemerkt zur Messung des Endpunkts Morgensteifigkeit:</p> <p><i>„Für Auswertungen des Endpunkts Morgensteifigkeit wurden nur die Daten derjenigen Patienten herangezogen, für die zu Studienbeginn ein per Electronic-Patient-Reported-Outcome(ePRO)-Tablet erhobener Wert vorlag; für die verbleibenden Patienten lag zu Studienbeginn kein per ePRO-Tablet erhobener Wert vor, da die ePRO-Tablets erst zu späterem Zeitpunkt an die teilnehmenden Studienzentren ausgeteilt wurden.</i></p>	<p>Die Morgensteifigkeit beschreibt eine Einschränkung der Beweglichkeit der Gelenke, die direkt nach dem Aufwachen von den Patienten wahrgenommen wird. Die Dauer der Morgensteifigkeit in Minuten wurde mittels eines ePRO-Tablets oder eines elektronischen Tagebuchs erhoben. Für den patientenrelevanten Endpunkt Morgensteifigkeit zeigt sich für den Median der Differenzen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Baricitinib+ MTX (-50,0 vs. -22,0; Median der Differenzen -13,0 [95 %-KI -30,0; 0,0]; p-Wert = 0,033). Die</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Jedoch wurden vor Einsatz der ePRO-Tablets elektronische Tagebücher zur Erhebung der Morgensteifigkeit eingesetzt. Es ist unklar, warum die mittels elektronischen Tagebuchs erhobenen Daten nicht für die Auswertung dieses Endpunkts herangezogen wurden.“ (S. 82)</i></p> <p>Die Messungen durch die elektronischen Tagebücher wurden nicht herangezogen, da die Messungen mittels dieser Tagebücher nur bis Behandlungswoche 12 durchgeführt wurden. Somit entsprechen diese Ergebnisse nicht der geforderten Mindestdauer von 24 Wochen für chronische Erkrankungen, während die Messung über die ePRO-Tablets bis Woche 52 durchgeführt wurde.</p>	<p>klinische Relevanz dieses Effektes lässt sich allerdings nicht abschließend beurteilen, da das 95 % Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse aus ANCOVA) nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt (Hedges' g: -0,18 [-0,36; 0,01]).</p>
S. 21 S. 97	<p>Geschwindigkeit des Wirkeintritts von Baricitinib</p> <p>Das IQWiG bemerkt:</p> <p><i>„Da es sich bei der rheumatoiden Arthritis um eine chronische Erkrankung mit Langzeittherapie handelt, wurde für die vorliegende Nutzenbewertung der Datenschnitt zu Woche 52 herangezogen.“ (S. 21)</i></p> <p><i>„Zusätzlich stellt der pU qualitative Überlegungen zum Zusatznutzen von Baricitinib hinsichtlich des Wirkmechanismus, der Compliance, des Wirkeintritts und des nicht mehr zu erwartenden Wirkverlusts an. Diese Aspekte führt der pU in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.2) zum 1. Mal auf und hat sie nicht vorab, beispielsweise als</i></p>	<p>Aus dem Einwand und den Ausführungen ergibt sich für die Nutzenbewertung keine Änderung</p>

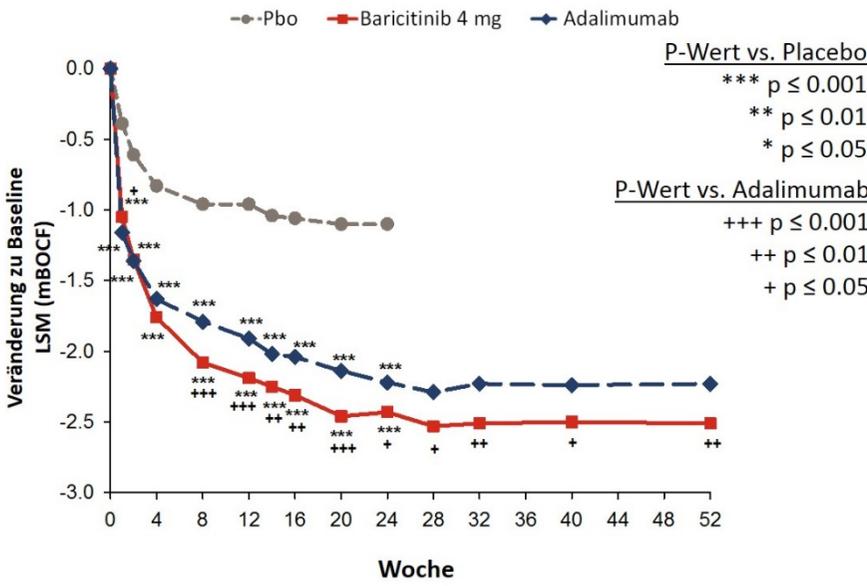
Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>patientenrelevante Endpunkte, definiert. Entsprechende Quellen liefert der pU nicht. Daher werden diese Aspekte nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.“ (S. 97)</i></p> <p>Bei chronischen Erkrankungen liefert die Betrachtung des letztverfügbaren Datenschnitts wichtige Informationen zur Therapie.</p> <p>Zusätzlich kann sich ein schnellerer Wirkeintritt vorteilhaft auf die klinische Symptomatik und Lebensqualität von Patienten auswirken. Baricitinib zeichnet sich durch einen besonders schnellen Wirkeintritt aus. Dies ist für Patienten insbesondere dann relevant, wenn sich Patienten-relevante Endpunkte für den Patienten wahrnehmbar schneller bessern. Die folgenden Abbildungen stellen die Verlaufskurven für die patientenrelevanten Endpunkte DAS28-hsCRP (Abbildung 8), SDAI (Abbildung 9), Schmerz (Abbildung 10), Einschätzung der globalen Krankheitsaktivität durch den Patienten (Abbildung 11) und körperliche Funktionsfähigkeit (Abbildung 12) dar.</p> <p>Wie aus den Abbildungen zu erkennen ist, unterscheiden sich die Verlaufskurven zwischen der Baricitinib- und Adalimumab-Behandlung sehr früh im Therapieverlauf. So unterscheiden sich die Kurven zwischen Baricitinib und Adalimumab für die Endpunkte Schmerz (VAS) und Einschätzung der globalen Krankheitsaktivität durch den Patienten (VAS) bereits zu Woche 2 ($p \leq 0,05$), für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) zu Woche 4 ($p \leq 0,05$), und für die Endpunkte DAS28-hsCRP und SDAI zu</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Woche 8 ($p \leq 0,001$, resp. $p \leq 0,01$).</p> <p>Für alle Endpunkte bleibt die Trennung über den Studienverlauf erhalten ($p \leq 0,05$). Wie aus den Abbildungen zu erkennen ist, ist die Wirksamkeit von Baricitinib somit sowohl schneller als auch stärker als die von Adalimumab.</p> <p>Für den Patienten ist ein schnellerer Wirkeintritt neben der höheren Wirksamkeit insbesondere dann relevant, wenn der Alltag durch belastende Symptome, wie Schmerz und verminderte körperliche Funktion beeinträchtigt wird. Der schnellere Wirkeintritt sollte daher für eine Nutzenbewertung in der Gesamtschau in die Beurteilung einfließen.</p>	

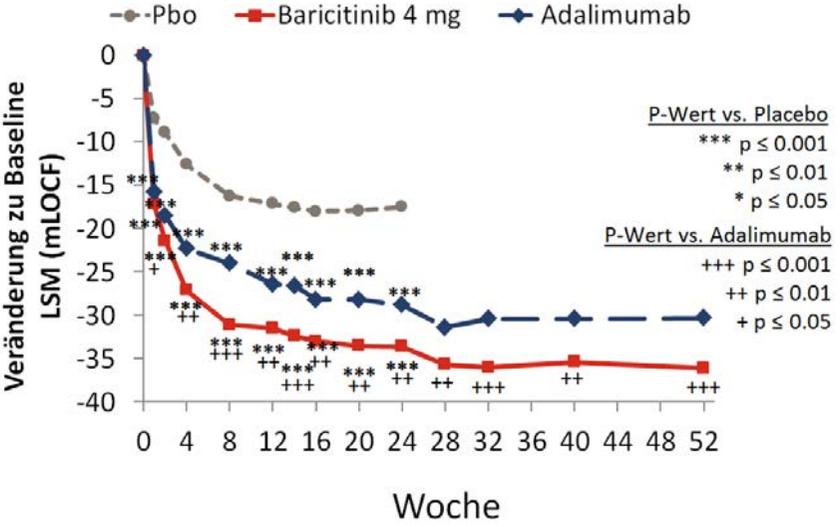
Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 <p> -Pbo -Baricitinib 4 mg -Adalimumab </p> <p> <u>P-Wert vs. Placebo</u> *** $p \leq 0.001$ ** $p \leq 0.01$ * $p \leq 0.05$ </p> <p> <u>P-Wert vs. Adalimumab</u> +++ $p \leq 0.001$ ++ $p \leq 0.01$ + $p \leq 0.05$ </p> <p> Veränderung zu Baseline LSM (mBOCF) </p> <p> Woche </p> <p> <i>Abbildung 8 Zeitlicher Verlauf des DAS28-hsCRP (mBOCF) über 52 Wochen (Gesamtpopulation)</i> </p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>Veränderung zu Baseline LSM (mLOCF)</p> <p>—●— Pbo —■— Baricitinib 4 mg —◆— Adalimumab</p> <p><u>P-Wert vs. Placebo</u> *** $p \leq 0.001$ ** $p \leq 0.01$ * $p \leq 0.05$</p> <p><u>P-Wert vs. Adalimumab</u> +++ $p \leq 0.001$ ++ $p \leq 0.01$ + $p \leq 0.05$</p> <p>Woche</p> <p>Abbildung 9 Zeitlicher Verlauf des SDAI über 52 Wochen (Gesamtpopulation)</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	 <p>Abbildung 10 Zeitlicher Verlauf des Endpunkts Schmerz (VAS) über 52 Wochen (Gesamtpopulation)</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>Abbildung 11 Zeitlicher Verlauf der Einschätzung der globalen Krankheitsaktivität durch den Patienten (VAS) über 52 Wochen (Gesamtpopulation)</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-----------------	--	---

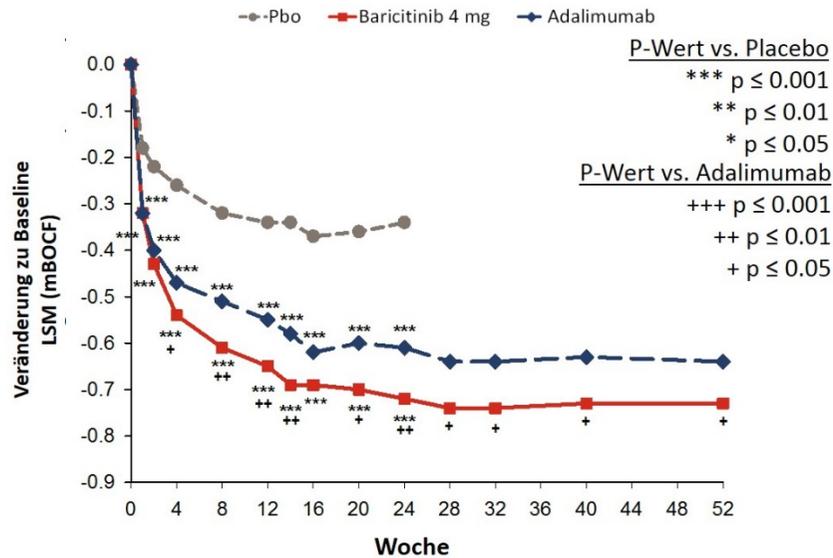


Abbildung 12 Zeitlicher Verlauf des körperlichen Funktionsfähigkeit (HAQ-DI) (mBOCF) über 52 Wochen (Gesamtpopulation)

Neben einem schnellen Wirkeintritt spielt auch die anhaltende Wirksamkeit eines Medikaments eine große Rolle. Es ist bekannt, dass bDMARDs durch die Bildung von neutralisierten Autoantikörpern, die gegen Epitope der bDMARDs gerichtet sind,

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zu einem Wirkverlust dieser bDMARDs führen können [54-55]. Da Baricitinib als Nicht-Biologikum (<i>small molecule</i>) keine Immunogenität zeigt, ist ein Antikörper-vermittelter sekundärer Wirkverlust unwahrscheinlich.</p> <p>Dafür sprechen auch die Daten aus der Langzeit-Erweiterungsstudie I4V-MC-JADY (RA-BEYOND), in die Patienten eingeschlossen wurden, die zuvor in den pivotalen Phase 3 Studien auf Baricitinib randomisiert worden waren und die Studien ohne Rescue abgeschlossen hatten (Studiendauer 52 Wochen RA-BEGIN und RA-BEAM; 24 Wochen RA-BUILD und RA-BEACON): hier wurde die Wirksamkeit bei vielen Parametern über weitere 48 Wochen Behandlung aufrechterhalten. So behielt die überwiegende Mehrheit (85%) der Patienten unter Baricitinib 4 mg Behandlung eine klinisch relevante Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit bei. Die erreichten Verbesserungen der Krankheitsaktivität wurde zu einem ähnlich hohen Niveau beibehalten [56].</p>	
S. 81	<p>Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext</p> <p>In Bezug auf die Übertragbarkeit auf den dt. Versorgungskontext nimmt Lilly wie folgt Stellung.</p> <p>Wie bereits in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1) dargelegt, stimmt die Studienpopulation in Bezug auf die klinischen Parameter mit der</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zielpopulation überein, was im European Public Assessment Report (EPAR) der European Medicines Agency (EMA) bestätigt wird („<i>In general, the study populations are considered representative for the target population of moderate-severe RA patients.</i>“) [16].</p> <p>Ein relevanter Anteil der Studienbevölkerung wurde in Europa rekrutiert (Modul 4 A [Abschnitt 4.3.1.2.1]). Für alle europäischen Länder, die Patienten der Studie gestellt haben, gelten die Leitlinienempfehlungen der EULAR, die Behandlungsalgorithmen sind somit identisch [57]. Baricitinib, Adalimumab und Methotrexat wurden zulassungsgemäß und gemäß den Empfehlungen der deutschen S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie e.V. (DGRh) zur sequentiellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis verabreicht.</p> <p>Damit sind die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.</p>	
S. 78	<p>Darstellung der verwendeten statistischen Modelle</p> <p>Das IQWiG kommentiert bezüglich der Darstellung der verwendeten Modelle:</p> <p><i>„Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers.</i></p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Der pU gibt in Modul 4 A, Abschnitt 4.2.5.2 und in den Ergebnistabellen, sowie in Zusatzanalysen in Modul 5 an, alle dichotomen Endpunkte mittels a priori definierter logistischer Regressionsmodelle ausgewertet zu haben. Für die Berechnung der dargestellten Odds Ratios ist diese Angabe ausreichend und nachvollziehbar. Für die Berechnung der dargestellten RR gibt er jedoch lediglich an, ähnliche Modelle verwendet zu haben. Eine genaue Angabe des verwendeten Modells fehlt. Davon betroffen sind auch die Interaktionstests bei den Subgruppenanalysen.“ (S.78)</i></p> <p>Der Einschätzung des IQWiG können wir nicht folgen, da alle Informationen zu den verwendeten Modellen in Modul 4 A und 5 des Nutzendossiers vorhanden sind.</p> <p>Sowohl Modul 4 A Abschnitt 4.2.5.4, als auch den Fußnoten der dazugehörigen statistischen Auswertetabellen ist zu entnehmen, dass OR und RR auf demselben logistischen Regressionsmodell basieren.</p> <p>Gleiches gilt auch für die Subgruppenanalysen (Modul 4 A Abschnitt 4.2.5.5 und Fußnoten der dazugehörigen statistischen Auswertetabellen).</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 103	<p>Herleitung der Zielpopulation</p> <p>In Bezug auf die einzelnen Schritte der Herleitung merkt das IQWiG folgende Punkte an:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Ausschließliche Nutzung des positiven Rheumafaktors für die Berechnung der Spanne der ungünstigen Risikofaktoren 2) Daten der Kerndokumentation umfassen Patienten unter 18 Jahre und alle Schweregrade; dies führe zu einer tendenziellen Über- bzw. Unterschätzung der einzelnen Subpopulationen 3) Annahmen für die Patientenverteilung innerhalb cDMARD-behandelten Patienten <p>Lilly äußert sich im Folgenden zu den einzelnen Punkten.</p> <p>Zu 1)</p> <p>Ungünstige Prognosefaktoren, die unabhängig voneinander einen schwereren Krankheitsverlauf vorhersagen, sind z. B.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nachweis von Autoantikörpern (z. B. Rheumafaktoren [RF], hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptidantigene [ACPA]) • Hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS- bzw. DAS28-Bewertungs-system, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z. B. C-reaktives Protein, 	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zu Grunde gelegt. Die Anzahl der Patienten in der gesamten GKV-Zielpopulation liegt in einer plausiblen Größenordnung. Die Angaben für die einzelnen Fragestellungen sind teilweise nicht nachvollziehbar und mit Unsicherheiten versehen und können daher nicht abschließend bewertet werden.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Erythrozytensedimentationsrate)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Frühes Auftreten von Gelenkerosionen. <p>Bei Patienten können mehrere ungünstige Prognosefaktoren gleichzeitig vorliegen. Gemäß den aktuellen Daten der Kerndokumentation (jährliche systematische Erfassung von Patienten mit entzündlich-rheumatischen Krankheiten), liegt der Anteil der Patienten, die einen positiven Rheumafaktor aufweisen, bei 70,9% [58]. Dieser Anteil bezieht sich auf die Patienten, die eine Basistherapie erhalten und es handelt sich um klinisch gesicherte Diagnosen. Der Anteil der Patienten, die ACPA-positiv sind, liegt bei den Patienten unter Basistherapie bei 62,9% [58]. Laut Albrecht et al. (2016) ist der Anteil der Patienten die RF- und/oder ACPA positiv waren mit 72% aller erfassten RA Patienten sogar etwas höher [59].</p> <p>Wie bereits im Dossier diskutiert, sind die prognostischen Faktoren C-reaktives Protein (<i>C-Reactive Protein</i>, CRP) und DAS28 zur Herleitung der Population mit ungünstigen Prognosefaktoren nicht geeignet, da sie durch eine Therapie beeinflusst werden. Zu der Anzahl an Patienten mit frühen Gelenkerosionen liegen keine validen Daten vor.</p> <p>In einer Analyse von Abrechnungsdaten von Albrecht et al. (2017) wurde untersucht, ob die genannten Faktoren innerhalb der Jahre 2010 bis 2014 bei Versicherten mit M05/M06-Diagnose (N =</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>96.921) bestimmt wurden [60]. Eine Gelenksonographie wurde bei 10% und Röntgenaufnahmen der Gelenke wurden bei 25% aller Versicherten in 2014 durchgeführt, bei rheumatologisch betreuten Versicherten und bei M05-Versicherten jeweils etwas häufiger. ACPA wurde nur bei 50% aller Versicherten (bei Rheumatologen in 72 %) und der RF bei 64% (Rheumatologen 87%) innerhalb dieses Zeitraums bestimmt.</p> <p>Der Rheumafaktor ist somit der am häufigsten bestimmte Autoantikörper bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. Die Fokussierung auf den Rheumafaktor als ungünstigen Prognosefaktor für die hier gewünschte Kategorisierung der Patienten ist somit als bestmögliche Annäherung an die tatsächliche Anzahl der Patienten mit vorliegenden ungünstigen Prognosefaktoren zu sehen. Eine damit verbunden Unterschätzung der Zielpopulation wurde im Dossier bereits diskutiert.</p> <p>Zu 2)</p> <p>Die Verteilung der Verordnungen basiert auf den Angaben der Kerndokumentation (Daten von 2014) [58]. Die Anteilsberechnung zu den einzelnen Therapien basiert auf der Anzahl der Patienten, die auch tatsächlich eine DMARD Therapie erhielten, d.h. Patienten ohne Basistherapie wurden herausgerechnet. Eine Einschränkung bezüglich des Schweregrads erfolgte hier nicht mehr, die</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Überschätzung der angesetzten Anteile der Patienten mit cDMARDs und Unterschätzung der Anteile der Patienten mit bDMARDs ist jedoch gering, da die Population bereits in einem vorangegangenen Schritt der Herleitung auf Patienten mit mittelschwerer bis schwerer RA eingeschränkt wurde.</p> <p>Werden bei den Anteilen zu den einzelnen erhaltenen Therapien nur Patienten mit mittelschwerer bis schwerer RA betrachtet, die eine Basistherapie erhalten, so beträgt der Anteil der Patienten, die mit cDMARDs behandelt werden, 62,3 % (im Dossier angegeben mit 69,3%) von der Zielpopulation. Der Anteil der Patienten, die mit bDMARDs behandelt werden, 37,67 % (im Dossier angegeben mit 30,7%).</p> <p>Eine genaue Angabe der Anzahl der Patienten unter 18 Jahren ist in der Kerndokumentation nicht vorhanden. Die verfügbaren Angaben zum Alter der in der Kerndokumentation (Daten 2014) erfassten Patienten (Alter in Jahren: Min: 15, Median: 64, Max: 95, Mittelwert: 62,7) sowie der Anteil der Patienten in der Gruppe der bis 40-Jährigen (7,1%) lässt jedoch darauf schließen, dass die Anzahl der Patienten unter 18 Jahren als gering einzustufen ist. Die fehlende Fokussierung auf die erwachsenen Patienten ist somit mit einer insgesamt geringen Verzerrung der angesetzten Anteile einzuschätzen.</p> <p><i>Tabelle 4 Nachberechnung Verordnungsanteile DMARDs nach Schweregrad</i></p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																				
	<table border="1" data-bbox="280 534 1160 805"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">TNF- Inhibitoren</th> <th colspan="2">Andere Biologika</th> <th colspan="2">Kombinationen von MTX mit anderen synthetischen DMARDs</th> <th colspan="2">MTX Monotherapie</th> <th colspan="2">Andere Kombinationen von synthetischen DMARDs</th> <th colspan="2">Andere DMARDs Monotherapie</th> <th colspan="2">Keine Basistherapie</th> <th colspan="2">Gesamt</th> </tr> <tr> <th>n</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>RA</td> <td>970</td> <td>18,1</td> <td>496</td> <td>9,2</td> <td>471</td> <td>8,8</td> <td>1988</td> <td>38,7</td> <td>39</td> <td>0,7</td> <td>824</td> <td>15,4</td> <td>596</td> <td>11,1</td> <td>5364</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>RA Patienten mit Basistherapie (im Dossier angegeben)</td> <td>970</td> <td>20,3</td> <td>496</td> <td>10,4</td> <td>471</td> <td>9,9</td> <td>1988</td> <td>41,3</td> <td>39</td> <td>0,8</td> <td>824</td> <td>17,3</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>4768</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>RA Patienten mit Basistherapie (mittelschwere bis schwere RA)</td> <td>830</td> <td>24,6</td> <td>442</td> <td>13,1</td> <td>374</td> <td>11,1</td> <td>1242</td> <td>38,8</td> <td>23</td> <td>0,7</td> <td>467</td> <td>13,8</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>3378</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="280 829 1160 965">Die Größe der einzelnen Subpopulation ändert sich bei reiner Betrachtung der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer RA in der Kerndokumentation wie folgt: <i>Tabelle 5 Nachberechnung der Zielpopulation</i></p>		TNF- Inhibitoren		Andere Biologika		Kombinationen von MTX mit anderen synthetischen DMARDs		MTX Monotherapie		Andere Kombinationen von synthetischen DMARDs		Andere DMARDs Monotherapie		Keine Basistherapie		Gesamt		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	RA	970	18,1	496	9,2	471	8,8	1988	38,7	39	0,7	824	15,4	596	11,1	5364	100	RA Patienten mit Basistherapie (im Dossier angegeben)	970	20,3	496	10,4	471	9,9	1988	41,3	39	0,8	824	17,3	-	-	4768	100	RA Patienten mit Basistherapie (mittelschwere bis schwere RA)	830	24,6	442	13,1	374	11,1	1242	38,8	23	0,7	467	13,8	-	-	3378	100	
	TNF- Inhibitoren		Andere Biologika		Kombinationen von MTX mit anderen synthetischen DMARDs		MTX Monotherapie		Andere Kombinationen von synthetischen DMARDs		Andere DMARDs Monotherapie		Keine Basistherapie		Gesamt																																																																							
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%																																																																						
RA	970	18,1	496	9,2	471	8,8	1988	38,7	39	0,7	824	15,4	596	11,1	5364	100																																																																						
RA Patienten mit Basistherapie (im Dossier angegeben)	970	20,3	496	10,4	471	9,9	1988	41,3	39	0,8	824	17,3	-	-	4768	100																																																																						
RA Patienten mit Basistherapie (mittelschwere bis schwere RA)	830	24,6	442	13,1	374	11,1	1242	38,8	23	0,7	467	13,8	-	-	3378	100																																																																						

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<table border="1" data-bbox="280 542 1153 1018"> <thead> <tr> <th colspan="2">Anwendungsgebiet</th> <th rowspan="2">Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation</th> <th rowspan="2">Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation</th> </tr> <tr> <th>Kodierung*</th> <th>Kurzbezeichnung</th> <th>Unter Beachtung der Schweregradverteilung in der Kerndokumentation</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">A</td> <td>A1</td> <td>Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem cDMARD (inklusive MTX) ansprechen.</td> <td>11.722 – 29.984</td> <td>10.727 - 27.439</td> </tr> <tr> <td>A2</td> <td>Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem cDMARD (inklusive MTX) ansprechen.</td> <td>42.666 – 90.650</td> <td>45.555 - 96.787</td> </tr> <tr> <td>A3</td> <td>Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren bDMARDs (inklusive MTX) ansprechen.</td> <td>16.306 – 36.977</td> <td>18.430 - 42.813</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprechen.</td> <td>16.599 – 26.860</td> <td>20.357 - 32.941</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="280 885 616 901">a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p data-bbox="280 909 582 925">b: Beispiele für ungünstige Prognosefaktoren:</p> <ul data-bbox="302 933 1131 1013" style="list-style-type: none"> • Nachweis von Autoantikörpern (z. B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citruillierte Peptid Antigene) • Hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS- bzw. DAS28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z. B. C-Reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate) • Frühes Auftreten von Gelenkerosionen. <p data-bbox="280 1093 347 1125">Zu 3)</p> <p data-bbox="280 1141 1153 1372">Die S1-Leitlinie zur medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis empfiehlt für den Fall, dass MTX als primäres DMARD nicht geeignet ist, die Therapie mit einem anderen cDMARD, z. B. Leflunomid oder Sulfasalazin zu beginnen [2]. Eine initiale DMARD-Kombinationstherapie ist ebenfalls möglich, ein Vorteil gegenüber einer Monotherapie ist jedoch nicht belegt. Anhand der Ergebnisse der Frühkohortenstudie CAPEA ist der Anteil der</p>	Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kodierung*	Kurzbezeichnung	Unter Beachtung der Schweregradverteilung in der Kerndokumentation	A	A1	Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem cDMARD (inklusive MTX) ansprechen.	11.722 – 29.984	10.727 - 27.439	A2	Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren , die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem cDMARD (inklusive MTX) ansprechen.	42.666 – 90.650	45.555 - 96.787	A3	Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren bDMARDs (inklusive MTX) ansprechen.	16.306 – 36.977	18.430 - 42.813	B	Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprechen.	16.599 – 26.860	20.357 - 32.941	
Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation																							
Kodierung*	Kurzbezeichnung			Unter Beachtung der Schweregradverteilung in der Kerndokumentation																						
A	A1	Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem cDMARD (inklusive MTX) ansprechen.	11.722 – 29.984	10.727 - 27.439																						
	A2	Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren , die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem cDMARD (inklusive MTX) ansprechen.	42.666 – 90.650	45.555 - 96.787																						
	A3	Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren bDMARDs (inklusive MTX) ansprechen.	16.306 – 36.977	18.430 - 42.813																						
B	Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprechen.	16.599 – 26.860	20.357 - 32.941																							

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten, die ein anderes klassisches DMARD oder eine cDMARD-Kombination als Erstlinientherapie erhalten, sehr gering, da über 80% direkt auf Methotrexat und ein sehr kleiner Anteil sogar auf ein Biologikum eingestellt wurde [61]. Andere Auswertungen kamen zu einem ähnlichen Ergebnis [62]. Hier wurde die empfohlene Therapie Sulfasalazin für den Fall, dass MTX als primäres DMARD nicht geeignet ist, bei ca. 10 % der Patienten mit RA begonnen. Demnach wird angenommen, dass, wenn andere cDMARDs oder Kombinationen an cDMARDs verschrieben werden, dies nur bei ca. 10% der derzeitigen Verordnungen in der Erstlinientherapie geschieht. Diese Annahme kann mit einer potentiellen Unterschätzung verbunden sein. Da jedoch keine Daten zu Vortherapien vorliegen, wurde für die Berechnungen weiterhin mit dieser Annahme gerechnet.</p>	
S. 104	<p>Daten der Kerndokumentation</p> <p>Bezogen auf die vom IQWiG geäußerten Unsicherheiten bezüglich der Repräsentativität der Kerndokumentation, die zur Ableitung der Zielpopulation herangezogen wurde, nimmt Lilly wie folgt Stellung.</p> <p>Wie im Dossier diskutiert, sieht Lilly durch Errechnung der Zielpopulation aus der Kerndokumentation eine leichte Überschätzung der Zahlen. Dennoch ist die Kerndokumentation aus den folgenden Gründen als adäquate Quelle für die Herleitung der</p>	<p>Das Argument hat keine konkreten Auswirkungen auf die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zielpopulation zu sehen.</p> <p>Für die Ableitung der in Frage kommenden Zielpopulationen der hier betrachteten Subpopulationen werden eine Kombination aus dem Vorliegen von Risikofaktoren sowie Angaben über die Vortherapie der Patienten benötigt.</p> <p>Krankenkassendaten wären eine mögliche Datenquelle, über die jedoch keine Angaben zum Vorliegen von Risikofaktoren eingebunden werden können. Weiterhin liefern Krankenkassendaten zwar Informationen über die erhaltenen Vortherapien, da die zur Verfügung stehenden Daten nur maximal sechs Jahre zurückreichen, ist vor dem Hintergrund der Dauer der Erkrankung somit eine vollständige Darstellung der Vortherapien nicht möglich. Die exakte Betrachtung der erhaltenen Vortherapien ist somit mit starken Limitationen verbunden.</p> <p>Alternativ wird daher zur Ableitung der Zielpopulationen die Kerndokumentation herangezogen. Die seit 1993 durchgeführte Kerndokumentation der Rheumazentren gibt Aufschluss über die Versorgung innerhalb des rheumatologischen Versorgungssegments in Deutschland. Sie stellt jährlich aktualisierte Daten zum Diagnose- und Behandlungsspektrum sowie zu Schweregraden und Krankheitsfolgen der RA bereit. Es wird daher davon ausgegangen, dass die Kerndokumentation für die Ableitung der Zielpopulationen geeignet ist, da sie den aktuellen rheumatologischen Versorgungssektor und somit das aktuelle</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>DMARD-Verordnungsspektrum abbildet sowie Aufschluss über die Verteilung medizinischer Parameter und damit Risikofaktoren gibt.</p> <p>Albrecht et al. (2016) bewerten die Kerndokumentation aufgrund der sehr hohen Patientenzahl und konstanten Teilnahme von an Kliniken tätigen sowie niedergelassenen Rheumatologen als repräsentativ, um Trends in der Versorgung der rheumatologisch betreuten RA-Patienten über viele Jahre abzubilden [59]. Laut einer Einschätzung von Zink (2014) werden Biologika außerhalb des rheumatologischen Versorgungssegments nicht in nennenswertem Umfang verordnet. Auch ist die Versorgung mit konventionellen DMARD außerhalb der Rheumatologie deutlich niedriger. Daher wird angenommen, dass die Zielpopulation von Baricitinib weitestgehend im rheumatologischen Versorgungssektor zu finden sein wird [63]. In den vergangenen Jahren ist als weiteres Indiz zudem die durchschnittliche Krankheitsdauer, bevor Patienten von einem Rheumatologen versorgt werden, immer weiter gesunken, so dass gerade bei der Prävalenz davon ausgegangen werden kann, dass Patienten mit RA zügig innerhalb der dargestellten Verteilung der insgesamt zur Verfügung stehenden Therapien basierend auf den individuellen Charakteristika behandelt werden. Folglich kann plausibel angenommen werden, dass sich Patienten mit mittelschwerer bis schwerer RA überwiegend in rheumatologischer Betreuung befinden und somit die Verordnungsraten der Kerndokumentation die Patienten der Zielpopulation gut abbilden.</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																				
	<p>Die Unsicherheit der Daten aufgrund der Betrachtung von lediglich 1 Datenjahr ist vorhanden, da jedoch sowohl die Auswertungen der Kerndokumentation aus dem Jahr 2013, als auch 2015, ähnliche Zahlen und Anteile widerspiegelt, ist davon auszugehen, dass die Unsicherheit durch die Betrachtung von nur einem Datenjahr gering ist. Zusätzlich wurden im Dossier diskutierte Unsicherheiten bei der Ableitung der Zielpopulation durch eine Spanne adressiert [64-65]. <i>Tabelle 6 Daten der Kerndokumentation 2013 – 2015 zu Verordnungsanteilen bei rheumatoider Arthritis</i></p> <table border="1" data-bbox="277 874 1169 1088"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">TNF- Inhibitoren</th> <th colspan="2">Andere Biologika</th> <th colspan="2">Kombinationen von MTX mit anderen synthetischen DMARDs</th> <th colspan="2">MTX Monotherapie</th> <th colspan="2">Andere Kombinationen von synthetischen DMARDs</th> <th colspan="2">Andere DMARDs Monotherapie</th> <th colspan="2">Keine Basistherapie</th> <th colspan="2">Gesamt</th> </tr> <tr> <th>n</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>RA (Daten 2014)</td> <td>970</td> <td>18,1</td> <td>498</td> <td>9,2</td> <td>471</td> <td>8,8</td> <td>1988</td> <td>38,7</td> <td>39</td> <td>0,7</td> <td>824</td> <td>15,4</td> <td>698</td> <td>11,1</td> <td>5384</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>RA (Daten 2013)</td> <td>977</td> <td>17,7</td> <td>486</td> <td>8,4</td> <td>478</td> <td>8,6</td> <td>2079</td> <td>37,6</td> <td>46</td> <td>0,8</td> <td>871</td> <td>15,7</td> <td>618</td> <td>11,1</td> <td>5633</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>RA (Daten 2015)</td> <td>1020</td> <td>17,9</td> <td>556</td> <td>9,7</td> <td>473</td> <td>8,3</td> <td>2129</td> <td>37,3</td> <td>39</td> <td>0,7</td> <td>845</td> <td>14,8</td> <td>646</td> <td>11,3</td> <td>5707</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table> <p>Das IQWiG kommentiert weiter, dass „die vom pU angegebenen Werte aus der Kerndokumentation der Quelle [3] teilweise nicht zu entnehmen und die Ermittlung dieser wird vom pU nicht erläutert. Dazu zählen beispielsweise die Anteile der Patienten, die mit cDMARDs und bDMARDs behandelt werden, sowie der Anteil von 70,9 % der Patienten mit positivem Rheuma-faktor.“</p> <p>Die Anteilsberechnung basiert auf der Anzahl der Patienten, die</p>		TNF- Inhibitoren		Andere Biologika		Kombinationen von MTX mit anderen synthetischen DMARDs		MTX Monotherapie		Andere Kombinationen von synthetischen DMARDs		Andere DMARDs Monotherapie		Keine Basistherapie		Gesamt		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	RA (Daten 2014)	970	18,1	498	9,2	471	8,8	1988	38,7	39	0,7	824	15,4	698	11,1	5384	100	RA (Daten 2013)	977	17,7	486	8,4	478	8,6	2079	37,6	46	0,8	871	15,7	618	11,1	5633	100	RA (Daten 2015)	1020	17,9	556	9,7	473	8,3	2129	37,3	39	0,7	845	14,8	646	11,3	5707	100	
	TNF- Inhibitoren		Andere Biologika		Kombinationen von MTX mit anderen synthetischen DMARDs		MTX Monotherapie		Andere Kombinationen von synthetischen DMARDs		Andere DMARDs Monotherapie		Keine Basistherapie		Gesamt																																																																							
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%																																																																						
RA (Daten 2014)	970	18,1	498	9,2	471	8,8	1988	38,7	39	0,7	824	15,4	698	11,1	5384	100																																																																						
RA (Daten 2013)	977	17,7	486	8,4	478	8,6	2079	37,6	46	0,8	871	15,7	618	11,1	5633	100																																																																						
RA (Daten 2015)	1020	17,9	556	9,7	473	8,3	2129	37,3	39	0,7	845	14,8	646	11,3	5707	100																																																																						

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>auch tatsächlich eine DMARD Therapie erhielten, d.h. Patienten ohne Basistherapie wurden herausgerechnet (siehe Tabelle 4).</p> <p>Dies begründet Lilly anhand übereinstimmender Zahlen aus der Kerndokumentation sowie der Früharthritids-Kohorte CAPEA zum Versorgungsgrad mit DMARD, die zeigen, dass in der rheumatologischen Versorgung die obere Grenze der entsprechend behandelbaren Patienten offenbar bei 88% liegt [63].</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Abkürzungsverzeichnis

ACPA	Antikörper gegen citrullinierte Peptidantigene
ACR	<i>American College of Rheumatology</i> Amerikanische Rheumatologie-Gesellschaft
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
bDMARD	<i>Biological Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug</i> Biologisches Basistherapeutikum
CDAI	<i>Clinical Disease Activity Index</i>
CDF	<i>Cumulative Distribution Function</i>

	Kumulative Verteilungsfunktion
cDMARD	<i>Conventional Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug</i> Konventionelles Basistherapeutikum
CRP	<i>C-Reactive Protein</i> C-reaktives Protein
DAS	<i>Disease Activity Score</i>
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
DMARD	<i>Disease Modifying Antirheumatic Drug</i> Krankheitsmodifizierende antirheumatische Medikamente, auch „Basistherapeutika
EAIR	<i>Exposure-adjusted Incidence Rate</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ePRO	<i>Electronic-Patient-Reported-Outcome</i>
EQ-5D	<i>European Quality of Life-5 Dimensions</i>
EULAR	<i>European League Against Rheumatism</i> Europäische Rheumatologie-Gesellschaft
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HAQ-DI	<i>Health Assessment Questionnaire - Disability Index</i>
IMMPACT	<i>Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials</i>
IQR	<i>Interquartile Range</i> Interquartilsabstand

IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KV	Krankenversicherung
mBOCF	<i>modified Baseline Observation Carried Forward</i>
MID	<i>Minimal Important Difference</i>
mITT	<i>Modified Intention-To-Treat</i>
MJS	<i>Morning Joint Stiffness</i>
MTX	Methotrexat
MW	Mittelwert
ORAR	<i>Oslo Rheumatoid Arthritis Register</i>
Pbo	Placebo
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PT	<i>Preferred Term</i>
PY	<i>Person Year</i>
PYE	<i>Person Years of Exposure</i>
RA	Rheumatoide Arthritis
RF	Rheumafaktor
RR	Relatives Risiko
SD	<i>Standard Deviation</i> Standardabweichung
SDAI	<i>Simplified Disease Activity Index</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	<i>System Organ Class</i>
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i> Tumornekrosefaktor
tsDMARD	<i>targeted synthetic DMARD</i> Zielgerichtetes synthetisches Basistherapeutikum
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
zVT	Zweckmäßige Vergleichtherapie

Literaturverzeichnis

1. Eli Lilly Nederland BV. Fachinformation. Baricitinib. Olumiant® 2 mg/4 mg Filmtabletten. Zulassungsnummer(n): 2 mg EU/1/16/1170/001-008; 4 mg EU/1/16/1170/009-016. (Stand: Februar 2017). 2017.
2. Krüger K, Wollenhaupt J, Albrecht K, Alten R, Backhaus M, Baerwald C, et al. S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie. Handlungsempfehlungen der DGRh zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis 2012: adaptierte EULAR Empfehlungen und aktualisierter Therapiealgorithmus. 2012.
3. Gossec L, Dougados M, Rincheval N, Balanescu A, Boumpas DT, Canadelo S, et al. Elaboration of the preliminary Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID) score: a EULAR initiative. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(11):1680-1685.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im G. Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie bei der rheumatoiden Arthritis (A-10-01). 2013.
5. Pope J, Bingham CO, 3rd, Fleischmann RM, Dougados M, Massarotti EM, Wollenhaupt J, et al. Impact of certolizumab pegol on patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis and correlation with clinical measures of disease activity. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:343.
6. Wolfe F, Michaud K. Assessment of pain in rheumatoid arthritis: minimal clinically significant difference, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. *The Journal of rheumatology*. 2007;34(8):1674-1683.
7. Stauffer ME, Taylor SD, Watson DJ, Peloso PM, Morrison A. Definition of nonresponse to analgesic treatment of arthritic pain: an analytical literature review of the smallest detectable difference, the minimal detectable change, and the minimal clinically important difference on the pain visual analog scale. *Int J Inflam*. 2011;2011:231926.
8. Krishnan E, Hakkinen A, Sokka T, Hannonen P. Impact of age and comorbidities on the criteria for remission and response in rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64(9):1350-1352.
9. Krishnan E, Hakkinen A, Sokka T, Hannonen P. Impact of age and comorbidities on the criteria for remission and response in rheumatoid arthritis - Supplementary tables. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64(9):1350-1352.
10. Ahmed S, Magan T, Vargas M, Harrison A, Sofat N. Use of the painDETECT tool in rheumatoid arthritis suggests neuropathic and sensitization components in pain reporting. *J Pain Res*. 2014;7:579-588.
11. Szende A, Williams A. Measuring Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D. 2004.
12. Lillegraven S, Kvien TK. Measuring disability and quality of life in established rheumatoid arthritis. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2007;21(5):827-840.
13. Hubert MB, Reitmeier P, Vogelmann M, Leidl R. EQ-5D-5L in the General German Population: Comparison and Evaluation of Three Yearly Cross-Section Surveys. *International journal of environmental research and public health*. 2016;13(3):343.
14. Michaud TL, Rho YH, Shamliyan T, Kuntz KM, Choi HK. The comparative safety of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis update of 44 trials. *The American journal of medicine*. 2014;127(12):1208-1232.
15. Eli Lilly and Company. Study I4V-MC-JADV - Clinical Study Report - Excerpt. 2017d.
16. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Report - Olumiant - Procedure No. EMEA/H/C/004085/0000. 2017.

17. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(3):492-509.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im G. Allgemeine Methoden. Version 4.2. 2015.
19. Taylor PC, Moore A, Vasilescu R, Alvir J, Tarallo M. A structured literature review of the burden of illness and unmet needs in patients with rheumatoid arthritis: a current perspective. *Rheumatol Int*. 2016;36(5):685-695.
20. Walsh DA, McWilliams DF. Pain in rheumatoid arthritis. *Curr Pain Headache Rep*. 2012;16(6):509-517.
21. Lee YC. Effect and treatment of chronic pain in inflammatory arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15(1):300.
22. Heiberg T, Kvien TK. Preferences for improved health examined in 1,024 patients with rheumatoid arthritis: pain has highest priority. *Arthritis and rheumatism*. 2002;47(4):391-397.
23. Taylor P, Manger B, Alvaro-Gracia J, Johnstone R, Gomez-Reino J, Eberhardt E, et al. Patient perceptions concerning pain management in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Int Med Res*. 2010;38(4):1213-1224.
24. Heiberg T, Finset A, Uhlig T, Kvien TK. Seven year changes in health status and priorities for improvement of health in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64(2):191-195.
25. ten Klooster PM, Veehof MM, Taal E, van Riel PL, van de Laar MA. Changes in priorities for improvement in patients with rheumatoid arthritis during 1 year of anti-tumour necrosis factor treatment. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007;66(11):1485-1490.
26. Minnock P, FitzGerald O, Bresnihan B. Women with established rheumatoid arthritis perceive pain as the predominant impairment of health status. *Rheumatology*. 2003;42(8):995-1000.
27. Kvien TK. Epidemiology and burden of illness of rheumatoid arthritis. *PharmacoEconomics*. 2004;22(2 Suppl 1):1-12.
28. Sokka T, Toloza S, Cutolo M, Kautiainen H, Makinen H, Gogus F, et al. Women, men, and rheumatoid arthritis: analyses of disease activity, disease characteristics, and treatments in the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(1):R7.
29. Courvoisier DS, Agoritsas T, Glauser J, Michaud K, Wolfe F, Cantoni E, et al. Pain as an important predictor of psychosocial health in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(2):190-196.
30. Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, Beaton D, Cleeland CS, Farrar JT, et al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. 2007;9:105-121.
31. Wells G, Li T, Maxwell L, MacLean R, Tugwell P. Determining the minimal clinically important differences in activity, fatigue, and sleep quality in patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2007;34(2):280-289.
32. Strand V, Boers M, Idzerda L, Kirwan JR, Kvien TK, Tugwell PS, et al. It's Good to Feel Better But It's Better To Feel Good and Even Better to Feel Good as Soon as Possible for as Long as Possible. Response Criteria and the Importance of Change at OMERACT 10. *The Journal of rheumatology*. 2011;38:1720-1727.

33. Ward MM, Guthrie LC, Alba MI. Clinically important changes in individual and composite measures of rheumatoid arthritis activity: thresholds applicable in clinical trials. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014.
34. Kvamme MK, Kristiansen IS, Lie E, Kvien TK. Identification of cutpoints for acceptable health status and important improvement in patient-reported outcomes, in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *The Journal of rheumatology*. 2009;37:26-31.
35. Tubach F, Ravaud P, Martin-Mola E, Awada H, Bellamy N, Bombardier C, et al. Minimum clinically important improvement and patient acceptable symptom state in pain and function in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, chronic back pain, hand osteoarthritis, and hip and knee osteoarthritis: Results from a prospective multinational study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(11):1699-1707.
36. Pope JE, Khanna D, Norrie D, Ouimet JM. The minimally important difference for the health assessment questionnaire in rheumatoid arthritis clinical practice is smaller than in randomized controlled trials. *The Journal of rheumatology*. 2009;36(2):254-259.
37. Wells GA, Tugwell P, Kraag GR, Baker PR, Groh J, Redelmeier DA. Minimum important difference between patients with rheumatoid arthritis: the patient's perspective. *The Journal of rheumatology*. 1993;20(3):557-560.
38. Farrar JT, Dworkin RH, Max MB. Use of the cumulative proportion of responders analysis graph to present pain data over a range of cut-off points: making clinical trial data more understandable. *Journal of pain and symptom management*. 2006;31(4):369-377.
39. Federal Drug Administration. Guidance for Industry - Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. 2009.
40. Eli Lilly and Company. Study I4V-MC-JADV - Additional, post-hoc analyses (Germany) - Pain. 2017a.
41. Yazici Y, Pincus T, Kautiainen H, Sokka T. Morning stiffness in patients with early rheumatoid arthritis is associated more strongly with functional disability than with joint swelling and erythrocyte sedimentation rate. *The Journal of rheumatology*. 2004;31(9):1723-1726.
42. Westhoff G, Buttgereit F, Gromnica-Ihle E, Zink A. Morning stiffness and its influence on early retirement in patients with recent onset rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2008;47(7):980-984.
43. Sierakowski S, Cutolo M. Morning symptoms in rheumatoid arthritis: a defining characteristic and marker of active disease. *Scand J Rheumatol Suppl*. 2011;125:1-5.
44. Cutolo M, Otsa K, Aakre O, Sulli A. Nocturnal hormones and clinical rhythms in rheumatoid arthritis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2005;1051:372-381.
45. Hazes JM, Hayton R, Burt J, Silman AJ. Consistency of morning stiffness: an analysis of diary data. *Br J Rheumatol*. 1994;33(6):562-565.
46. Halls S, Dures E, Kirwan J, Pollock J, Baker G, Edmunds A, et al. Stiffness is more than just duration and severity: a qualitative exploration in people with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2015;54(4):615-622.
47. Orbai AM, Smith KC, Bartlett SJ, De Leon E, Bingham CO, 3rd. "Stiffness has different meanings, I think, to everyone": examining stiffness from the perspective of people living with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(11):1662-1672.
48. da Silva JA, Phillips S, Buttgereit F. Impact of impaired morning function on the lives and well-being of patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol Suppl*. 2011;125:6-11.

49. Khan NA, Yazici Y, Calvo-Alen J, Dadoniene J, Gossec L, Hansen TM, et al. Reevaluation of the role of duration of morning stiffness in the assessment of rheumatoid arthritis activity. *The Journal of rheumatology*. 2009;36(11):2435-2442.
50. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung über die Nutzenbewertung über die Nutzenbewertung Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V. (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). (Inkraftgetreten: 01.01.2011). 2014.
51. Eli Lilly and Company. Study I4V-MC-JADV - Additional, post-hoc analyses (Germany) - mITT. 2017c.
52. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH Harmonised Tripartite Guideline - Development Safety Update Report - E2F -Current Step 4 version. 2010.
53. Eli Lilly and Company. Study I4V-MC-JADV - Additional, post-hoc analyses (Germany) - FACIT-F. 2017b.
54. Keiserman M, Codreanu C, Handa R, Xibille-Friedmann D, Mysler E, Briceno F, et al. The effect of antidrug antibodies on the sustainable efficacy of biologic therapies in rheumatoid arthritis: practical consequences. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014;10(8):1049-1057.
55. Rubbert-Roth A, Finckh A. Treatment options in patients with rheumatoid arthritis failing initial TNF inhibitor therapy: a critical review. *Arthritis Research & Therapy*. 2009;11(Suppl 1):S1-S1.
56. Smolen J, Li Z, Klar R, Xie L, Walker D, Ghizdavescu A, et al. FRI0096 Durability and maintenance of efficacy following prolonged treatment with baricitinib. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017a;76(Suppl 2):515-516.
57. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017b;76(6):960-977.
58. Deutsches Rheuma-Forschungszentrum B. Auswertungen der Kerndokumentation für den Arbeitskreis korporativer Mitglieder der DGRh sowie firmenspezifische Analysen (2014). 2016.
59. Albrecht K, Huscher D, Eidner T, Kleinert S, Spathling-Mestekemper S, Bischoff S, et al. Versorgung der rheumatoiden Arthritis 2014 - Aktuelle Daten aus der Kerndokumentation. *Z Rheumatol*. 2016.
60. Albrecht K, Luque Ramos A, Callhoff J, Hoffmann F, Minden K, Zink A. [Outpatient care and disease burden of rheumatoid arthritis : Results of a linkage of claims data and a survey of insured persons]. *Z Rheumatol*. 2017.
61. Albrecht K, Callhoff J, Edelmann E, Schett G, Schneider M, Zink A. [Clinical remission in rheumatoid arthritis : Data from the early arthritis cohort study CAPEA]. *Z Rheumatol*. 2015.
62. Gossen N, Jacob L, Kostev K. Second-line therapy with biological drugs in rheumatoid arthritis patients in German rheumatologist practices: a retrospective database analysis. *Rheumatol Int*. 2016.
63. Zink A. Versorgungsforschung in der Rheumatologie - Aktueller Stand. *Z Rheumatol*. 2014;73(2):115-122.
64. Deutsches Rheuma-Forschungszentrum B. Auswertungen der Kerndokumentation für den Arbeitskreis korporativer Mitglieder der DGRh sowie firmenspezifische Analysen (2013). 2015.

65. Deutsches Rheuma-Forschungszentrum B. Auswertungen der Kerndokumentation für den Arbeitskreis korporativer Mitglieder der DGRh sowie firmenspezifische Analysen (2015). 2017.

5.2 Stellungnahme: Pfizer Pharma GmbH

Datum	14. Juli 2017
Stellungnahme zu	Baricitinib (Olumiant®)
Stellungnahme von	Pfizer Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Pfizer möchten im Rahmen des Verfahrens zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V für den Wirkstoff Baricitinib in dem Anwendungsgebiet rheumatoide Arthritis wie folgt Stellung nehmen:</p> <p>Kein plausibles Muster bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen erkennbar</p> <p>Die Dossierbewertung von Baricitinib in dem Anwendungsgebiet rheumatoide Arthritis hat für die Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprechen, einen negativen Effekt bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Adalimumab) gezeigt. Der pharmazeutische Unternehmer argumentiert u.a. in seinem Nutzendossier zu Baricitinib, dass die aufgetretenen SUEs gleichmäßig über die Systemorganklassen (SOCs) verteilt sind und dass in keiner SOC ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen festgestellt werden konnte.</p> <p>Position von Pfizer</p> <p>Pfizer ist der Meinung, dass es sich bei dem negativen Effekt bei den SUEs um einen Zufallsbefund handeln könnte, da sich kein plausibles Muster bei den SUEs, aufgrund der gleichmäßigen Verteilung der einzelnen SUEs auf die SOC, erkennen lässt.</p> <p>Pfizer vertritt somit den Standpunkt, dass der zufälligen Effekt in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen (SUE) auf der negativen Seite für Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine</p>	<p>Für den Endpunkt SUE zeigt sich für die Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Nachteil von Baricitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX (7,8 % vs. 3,9 %; RR 1,98 [1,07; 3,66], p=0,027). Auch für diesen Endpunkt ergibt sich, in Analogie zum Morbiditätsendpunkt „Krankheitsaktivität (VAS)“ eine Effektmodifikation durch das Merkmal Gelenkerosionsstatus, sodass für SUE ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Baricitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX nur für Patienten mit ≥ 3 Gelenkerosionen resultiert (RR 2,81 [95 %-KI 1,32; 5,96]), wohingegen für Patienten mit 1-2 Gelenkerosionen und Seropositivität kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil aus den Analysen resultiert.</p> <p>In der Kategorie schwerwiegende Nebenwirkungen (SUE) zeigt sich für die Population b2 ein höherer Schaden von Baricitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
vorangegangene Behandlung mit einem klassischen DMARD ansprechen, nicht interpretierbar ist und somit nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden kann.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

5.3 Stellungnahme: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Datum	20. Juli 2017
Stellungnahme zu	Baricitinib/ Olumiant® Vorgangsnummer 2017-04-01-D-279
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 3. Juli die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Baricitinib (Olumiant®) veröffentlicht (https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/284/).</p> <p>Olumiant® ist angezeigt bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 krankheitsmodifizierendem Antirheumatikum (DMARD) oder mehreren DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Baricitinib kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) eingesetzt werden.</p> <p>Das Indikationsgebiet umfasst vier Fragestellungen:</p> <ol style="list-style-type: none">(1) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 krankheitsmodifizierendem Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprechen(2) Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 krankheitsmodifizierendem Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprechen(3) Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprechen</p> <p>(4) Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs ansprechen.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA für Fragestellung (1) alternative klassische DMARDs, sofern geeignet, für Fragestellung (2) und (3) bDMARD in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit, und für Fragestellung (4) Wechsel der bDMARD-Therapie (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab; in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie fest.</p>	
<p>B.</p> <p>Patientenrelevanz von Disease Activity Score (DAS28)</p> <p><u>Originalwortlaut:</u> Dossierbewertung A17-14, S.85: „Der pU liefert eine Quelle, der zufolge eine Remission bei einem <u>DAS28-Score von < 2,6</u> vorläge [11], und führt auch an, dass im IQWiG-Bericht „Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie bei der rheumatoiden Arthritis“ [12] die</p>	<p>Eine Remission – erhoben mittels des Simplified Disease Activity Index (SDAI) - wird als patientenrelevant betrachtet. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vor. Der Endpunkt „Remission“ wurde in der Studie JADV darüber hinaus über den CDAI und die boolesche Definition nach ACR-EULAR erhoben. Für keinen der vorgelegten Operationalisierungen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Remission basierend auf DAS28 als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt sei. Dieser Einschätzung wird nicht mehr gefolgt. Gemäß der aktuellen Empfehlungen der ACR/EULAR-Arbeits-gruppe wird die Definition über einen DAS28-Score von < 2,6 als <u>nicht ausreichend stringent zur Erhebung der klinischen Remission angesehen</u>. Diese erfasse unter anderem auch Patienten, die noch eine bedeutsame Restkrankheitsaktivität aufweisen [13]. Daher wird dem Vorgehen des pU, den Anteil an Patienten mit DAS28-hsCRP < 2,6 einzuschließen, nicht gefolgt.“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Der DAS28 ist das gängigste Instrument in der Praxis und ein häufig eingesetztes Kriterium für das Erreichen von Remission oder niedriger Krankheitsaktivität. So hat sich der DAS28 in der Praxis als Aktivitätsparameter weitestgehend durchgesetzt und sollte, wie bereits in dem IQWiG-Projekt A10-01, auch in der vorliegenden Nutzenbewertung Berücksichtigung finden. Klinische Remission liegt vor, wenn ein Punktwert von DAS28 < 2,6 erreicht wird, niedrige Krankheitsaktivität bei DAS < 3,2 (1).</p>	<p>Behandlungsarmen.</p> <p>Eine niedrige Krankheitsaktivität stellt – erhoben mittels des DAS28-hsCRP – einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Der DAS28-hsCRP bewertet die Krankheitsaktivität der rheumatoiden Arthritis und kombiniert Informationen zu druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken, zum Entzündungsparameter (hsCRP) sowie zur vom Patienten auf einer VAS angegebenen Krankheitsaktivität. Eine niedrige Krankheitsaktivität durch das Erreichen eines DAS28-hsCRP $\leq 3,2$ stellt ein patientenrelevantes Therapieziel dar. Für den Endpunkt niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-hsCRP $\leq 3,2$) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Interventionsarmen (RR 1,14 [95 %-KI 1,00; 1,30]; p-Wert=0,059).</p>
<p>Patientenrelevanz des Clinical Disease Activity Index (CDAI)</p> <p><u>Originalwortlaut:</u> Dossierbewertung A17-14, S.86: „<u>CDAI: nicht eingeschlossen</u> (...). Der pU schließt außerdem den</p>	<p>Eine Remission – erhoben mittels des Simplified Disease Activity Index (SDAI) - wird als patientenrelevant betrachtet. Der SDAI ist ein klinisches Konstrukt, das sich aus Informationen zu druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken, zum hsCRP als Entzündungsparameter und zur Krankheitsaktivität die sowohl vom</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anteil an Patienten mit CDAI ≤ 10 in seine Ableitung des Zusatznutzens ein. Da die niedrige Krankheitsaktivität, die durch einen CDAI ≤ 10 angezeigt wird, bereits in der Operationalisierung DAS28-hsCRP $\leq 3,2$ in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wird, wird der Anteil Patienten mit CDAI ≤ 10 nicht zusätzlich eingeschlossen.“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Des Weiteren sind wir der Ansicht, dass es sinnvoll ist, die klinische Remission und das Erreichen von niedriger Krankheitsaktivität zusätzlich ohne die Messung eines Surrogatmarkers der Akut-Phase-Proteine (CRP) zu bestimmen. Es handelt sich hierbei um einen Laborwert, der einen Surrogatparameter darstellt und der von einigen bDMARDs und tsDMARDs unabhängig von der Krankheitsaktivität gesenkt werden kann. Um die Problematik der Verzerrung durch einen Surrogatparameter zu lösen, schlägt AbbVie vor, die klinische Remission zusätzlich mit dem CDAI und somit ohne die Messung des Surrogatmarkers CRP zu bestimmen. Klinische Remission liegt vor, wenn ein Punktwert von CDAI $\leq 2,8$ erreicht wird, niedrige Krankheitsaktivität bei CDAI ≤ 10 (1). Auch im Berichtsplan zum IQWiG-Projekt A16-70 wurde der CDAI als primärer Endpunkt für die Remission eingeschlossen (2). Um ein vollständiges Bild des Zusatznutzens von Baricitinib im Vergleich zur ZVT zu bekommen, wäre es sinnvoll, ebenso den CDAI einzubeziehen.</p>	<p>Patienten als auch vom Untersucher auf einer VAS angegeben werden zusammensetzt. Eine Remission wird über das Erreichen eines SDAI $\leq 3,3$ operationalisiert. Der Endpunkt „Remission“ wurde in der Studie JADV darüber hinaus über den CDAI und die boolesche Definition nach ACR-EULAR erhoben. Diese weiteren Operationalisierungen wurden ergänzend in die Nutzenbewertung eingeschlossen.</p> <p>Eine niedrige Krankheitsaktivität stellt – erhoben mittels des DAS28-hsCRP – einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Der DAS28-hsCRP bewertet die Krankheitsaktivität der rheumatoiden Arthritis und kombiniert Informationen zu druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken, zum Entzündungsparameter (hsCRP) sowie zur vom Patienten auf einer VAS angegebenen Krankheitsaktivität. Eine niedrige Krankheitsaktivität durch das Erreichen eines DAS28-hsCRP $\leq 3,2$ stellt ein patientenrelevantes Therapieziel dar. Der Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ wurde in der Studie JADV darüber hinaus mit dem CDAI und SDAI erhoben. Diese weiteren Operationalisierungen wurden ergänzend in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Es ist anzumerken, dass die Effektschätzer zur niedrigen Krankheitsaktivität, operationalisiert über DAS28-hsCRP $\leq 3,2$ bzw. CDAI ≤ 10, statistisch zwar nicht signifikant sind, jedoch in ihrer Richtung und Größenordnung die statistisch signifikanten Ergebnisse der Operationalisierung als SDAI ≤ 11 stützen.</p>
<p>Patientenrelevanz der mittleren Veränderung von Health Activity</p>	<p>Der Patientenfragebogen (Health Assessment Questionnaire - Disability</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Questionnaire – Disease Index (HAQ-DI)</p> <p><u>Originalwortlaut:</u> Dossierbewertung A17-14, S.90: „Der pU legt Quellen vor, aus denen die Validität der Verbesserung des HAQ-DI um $\geq 0,22$ Punkte für eine klinisch relevante Verbesserung des körperlichen Funktionsstatus hervorgeht [19,28]. Daher wird ausschließlich diese Operationalisierung und – abweichend vom Vorgehen des pU – <u>nicht die Veränderung des HAQ-DI</u> und nicht der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung des HAQ-DI um $\geq 0,3$ Punkte für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Das IQWiG nennt keinen Grund, weshalb es die Veränderung des HAQ-DI nicht in die Bewertung einschließt. Der Patientenfragebogen HAQ-DI erfasst den körperlichen Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens und ist somit als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen. Auch die Operationalisierung der mittleren Veränderung des HAQ-DI sollte zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.</p>	<p>Index, HAQ-DI) erfasst den körperlichen Funktionsstatus einschließlich Aktivitäten des täglichen Lebens. Er besteht aus 8 Domänen (Anziehen/Ankleiden, Körperpflege, Aufstehen, Essen, Gehen, Hygiene, Erreichbarkeit von Gegenständen, Greifen und Allgemeine tägliche Aktivitäten). Die Items zu diesen 8 Domänen werden jeweils auf einer 4-Punkte-Likert-Skala beantwortet wobei ein Wert von 0 „ohne Schwierigkeiten bedeutet und ein Wert von 3 „unfähig zur Durchführung“. Über die Mittelwerte der einzelnen Domänen wird der Funktionsstatus berechnet. Für den patientenrelevanten Endpunkt körperlicher Funktionsstatus (Verbesserung HAQ-DI um $\geq 0,22$ Punkte) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Baricitinib+MTX gegenüber der Vergleichsbehandlung mit Adalimumab+MTX (67,6 % vs. 58,2 %; RR= 1,14 [95 %-KI 1,03; 1,27]; p-Wert=0,016).</p>
<p>Patientenrelevanz der mittleren Veränderung der Morgensteifigkeit</p> <p><u>Originalwortlaut:</u> Dossierbewertung A17-14, S.35:</p>	<p>Die Morgensteifigkeit beschreibt eine Einschränkung der Beweglichkeit der Gelenke, die direkt nach dem Aufwachen von den Patienten wahrgenommen wird. Die Dauer der Morgensteifigkeit in Minuten wurde mittels eines ePRO-Tablets oder eines elektronischen Tagebuchs erhoben. Für den patientenrelevanten Endpunkt Morgensteifigkeit zeigt</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>„Für den Endpunkt Morgensteifigkeit zeigt sich für den Median der Differenzen (primär geplante Auswertungsart) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib + MTX im Vergleich zu Adalimumab + MTX; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Dies weicht von der Bewertung des pU ab, der – abweichend von der primär geplanten Auswertungsart für diesen Endpunkt – auf Basis der mITT-Population der Studie JADV durch die Auswertung der <u>mittleren Veränderung</u> einen Hinweis auf einen Zusatznutzen beansprucht.“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Das IQWiG schließt den Endpunkt Morgensteifigkeit zwar in die Bewertung ein, jedoch bezieht es sich nur auf die Operationalisierung Median der Differenzen, die primär vom pU geplant war. Die zusätzliche Operationalisierung der mittleren Veränderung der Morgensteifigkeit wird ohne Begründung nicht eingeschlossen. Für die Ableitung des Zusatznutzens können auch zusätzliche Endpunkte und Operationalisierungen berücksichtigt werden, die nicht primär geplant waren. Daher ist AbbVie der Ansicht, dass auch diese Operationalisierung zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden sollte.</p>	<p>sich für den Median der Differenzen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Baricitinib+ MTX (-50,0 vs. -22,0; Median der Differenzen -13,0 [95 %-KI -30,0; 0,0]; p-Wert = 0,033). Die klinische Relevanz dieses Effektes lässt sich allerdings nicht abschließend beurteilen, da das 95 % Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse aus ANCOVA) nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt (Hedges' g: -0,18 [-0,36; 0,01]).</p>
<p>Begleittherapie mit einem weiteren csDMARD neben Methotrexat</p>	<p>Basis der Nutzenbewertung ist die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte 52-wöchige randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie JADV. Dabei handelt es sich um eine</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Originalwortlaut:</u> Dossierbewertung A17-14, S.97: „Die mITT-Population umfasst außerdem Patienten, die entgegen der Empfehlung gemäß EPAR zu Baricitinib [7] während der Studie <u>zusätzlich zu MTX mit mindestens einem weiteren csDMARD behandelt wurden</u> und die daher – auch vom pU – in keine der beiden relevanten Teilpopulationen eingeschlossen wurden.“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Patienten, die neben Methotrexat mit einem weiteren csDMARD behandelt wurden, wurden aus den relevanten Teilpopulationen ausgeschlossen. Laut der Fachinformation von Adalimumab kann die Gabe von Glukokortikoiden, Salizylaten, nicht steroidal Antiphlogistika oder Analgetika während der Behandlung mit Humira fortgesetzt werden (3). Bezüglich der Kombination mit anderen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika als Methotrexat wird auf Abschnitte 4.4 und 5.1 verwiesen. In Abschnitt 4.4 wird von der gleichzeitigen Anwendung von Humira mit anderen biologischen DMARDs (Anakinra bzw. Abatacept) abgeraten. Im Abschnitt 5.1. wird auf die RA Studie IV (STAR) verwiesen, in der Patienten eingeschlossen wurden, die neben Methotrexat weitere csDMARDs erhielten. Weiterhin wird in der Gebrauchsinformation zu Humira ausdrücklich erlaubt, dass Humira zusammen mit Basistherapeutika (z. B. Methotrexat, Sulfasalazin, Hydroxychloroquin) angewendet werden kann (4). Daher ist eine Anwendung von weiteren csDMARDs neben Methotrexat und Humira zulässig und widerspricht nicht der Fachinformation. Die Patienten, die hiermit</p>	<p>multizentrische, aktiv kontrollierte, dreiarmlige Phase-III Studie zum Vergleich von Baricitinib in Kombination mit MTX mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab in Kombination mit MTX bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoiden Arthritis, die ein unzureichendes Ansprechen gegenüber MTX gezeigt haben und zuvor keine Therapie mit bDMARDs erhalten hatten. Bei allen Patienten lagen ungünstige Prognosefaktoren vor. Insgesamt wurden 1307 Patienten randomisiert, nach Region und Gelenkerosionsstatus stratifiziert und einer Behandlung mit Baricitinib+MTX (n=488) oder Adalimumab+MTX (n=330) oder Placebo+MTX (n=489) zugewiesen. Der Placebo+MTX-Arm ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant. Die Studiendauer betrug 52 Wochen. Baricitinib wurde fachinformationskonform 1-mal täglich oral verabreicht, Adalimumab wurde zulassungsgemäß alle 2 Wochen als subkutane Injektion verabreicht. Sowohl im Interventionsarm als auch im Vergleichsarm erfolgte jeweils eine subkutane Placebo-Injektion bzw. eine orale Placebogabe. In beiden Armen wurde die individuelle stabile MTX-Dosis der letzten 8 Wochen vor Studieneinschluss fortgeführt.</p> <p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>behandelt wurden, sind unserer Auffassung nach in die Auswertung einzuschließen. Das IQWiG hat zudem in der Nutzenbewertung des A10-01 Verfahrens Patienten eingeschlossen, die neben Adalimumab auch Methotrexat und ggf. andere csDMARDs erhielten (Subgruppe der Studie DE031/Star) (5). Im Sinne eines konsistenten Vorgehens wäre es angemessen, auch in der Nutzenbewertung von Baricitinib diese Patienten in die Auswertung einzuschließen.</p>	
<p>Repräsentativität der Kerndokumentation</p> <p><u>Originalwortlaut:</u> Dossierbewertung A17-14, S.104: „Der pU entnimmt grundsätzlich einen Großteil seiner Werte zur Errechnung der Zielpopulation aus der Kerndokumentation [3]. Er diskutiert die grundsätzliche Limitation der Studie, dass lediglich Patienten aus rheumatologischen Praxen und Zentren eingeschlossen wurden und dadurch eine leichte Überschätzung der Schweregrad-Verteilung bestehen kann. In einer im Jahr 2014 erschienenen Publikation von Zink [44] wird auf eine Überprüfung der Repräsentativität der Daten der Kerndokumentation anhand von Daten der Kassenärztlichen Vereinigung (KV) Bayern verwiesen unter anderem mit dem Ergebnis, dass in der <u>Kerndokumentation etwas schwerer und länger Erkrankte erfasst wurden als im Datensatz der KV Bayern</u>. Albrecht et al. 2017 [50] bewerten die Kerndokumentation ebenfalls als <u>nicht repräsentativ für den bundesweiten Versorgungsstatus aller Patienten mit rheumatoider Arthritis</u>. Es ist daher insgesamt von einer Unsicherheit der Daten auszugehen, (...)“</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Diese haben keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zu Grunde gelegt. Die Anzahl der Patienten in der gesamten GKV-Zielpopulation liegt in einer plausiblen Größenordnung. Die Angaben für die einzelnen Fragestellungen sind teilweise nicht nachvollziehbar und mit Unsicherheiten versehen und können daher nicht abschließend bewertet werden.</p> <p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Anmerkung:</u> Zur Berechnung der Patientenzahlen stellt die Kerndokumentation eine der wichtigen und bestverfügbaren Quellen in der Rheumatologie dar. AbbVie möchte an dieser Stelle die Internetseite des DGRh zitieren: „Die Kerndokumentation der Regionalen Kooperativen Rheumazentren ist das allgemein akzeptierte und breit angewandte Instrument in der deutschen Rheumatologie, das es erlaubt, die Versorgungsleistung der rheumatologischen Zentren und Schwerpunktpraxen zu messen, Entwicklungen im Versorgungsgeschehen zu erkennen und Defizite zu beschreiben“ (6). Anhand der Entwicklungen im Versorgungsgeschehen können Patientenzahlen abgeleitet werden.</p>	
<p>Anzahl an Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren</p> <p><u>Originalwortlaut:</u> Dossier Baricitinib, Modul 3A, S. 59: „Bei Patienten können mehrere ungünstige Prognosefaktoren gleichzeitig vorliegen. Gemäß den aktuellen Daten der Kerndokumentation liegt der <u>Anteil der Patienten, die einen positiven Rheumafaktor aufweisen, bei 70,9%</u> [8]. Ergebnisse aus der Früharthritid-Kohortenstudie CAPEA geben einen <u>RF-positiven Anteil von 54%</u> an [33]. Der Anteil der Patienten, die ACPA-positiv sind, liegt bei den Patienten unter Basistherapie bei 62,9% [8].“</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Anmerkung:</u> Der pU nimmt einen Anteil der Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren von 54% bis 71% an. Laut einer Publikation mit Daten aus dem RABBIT-Register, CAPEA und der Kerndokumentation nimmt der Anteil an Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren jedoch mit zunehmender Zahl abgesetzter DMARD-Therapien zu, d.h. die Verteilung ist abhängig von den Vortherapien. Laut Daten aus RABBIT und CAPEA liegt der Anteil an Patienten, die einen positiven Rheumafaktor und/oder ACPA haben, an DMARD-naiven Patienten und Patienten mit 1 csDMARD-Versagen bei 63%, laut Daten aus der Kerndokumentation liegt der Anteil unter einer 2. DMARD-Therapie bei 75% (7). Dies lässt darauf schließen, dass der Anteil eher etwas höher liegt als der vom pU angegebene Anteil von 54% bis 71%.</p> <p>Zusätzlich liegt der Anteil an Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren eher höher als vom pU angegeben, da zur Bestimmung der Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren nur der positive Rheumafaktor herangezogen wurde und es noch weitere ungünstige Prognosefaktoren gibt, die nicht herangezogen wurden. Dies wurde vom IQWiG ebenso bereits angemerkt (siehe Dossierbewertung). Auch die EULAR-Empfehlungen betonen die Bedeutung verschiedener prognostischer Marker zur Stratifizierung von Patienten (8). Daten aus dem RABBIT-Register zeigen z. B., dass ungefähr 25% von den Patienten, bei denen eine csDMARD-Therapie versagt hat und die Rheumafaktor und/oder ACPA-negativ sind, trotzdem noch eine hohe Krankheitsaktivität nach DAS28 haben (7). Diese Patienten haben ebenso ungünstige Prognosefaktoren und werden beim ausschließlichen Heranziehen vom Rheumafaktor nicht berücksichtigt. Auch weitere ungünstige Prognosefaktoren (SJC>4, BSG<50mm/h, Erosionen, FFbH<70) sind in der Auswertung des RABBIT-Registers bei seronegativen Patienten vorhanden. Daher ist</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>davon auszugehen, dass der Anteil der Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren eher am oberen Ende oder sogar höher als vom pU angegeben einzuschätzen ist. Insgesamt wird somit die Anzahl an Patienten in Subpopulation 1 etwas überschätzt und die Anzahl an Patienten in Subpopulation 2 etwas unterschätzt und sollte unserer Auffassung nach entsprechend angepasst werden.</p>	
<p>Remissionsraten und Inhibition von strukturellen Gelenkschäden</p> <p><u>Originalwortlaut:</u> Dossier Baricitinib, Modul 3A, S. 42f: „Unter anderem zeigte Baricitinib 4 mg eine <u>statistisch signifikante Verbesserung gegenüber Adalimumab</u> hinsichtlich [34]: (...) Der Remissionsraten und Inhibition von strukturellen Gelenkschäden (modified Total Sharp Score, mTSS), die für Baricitinib und Adalimumab <u>vergleichbar waren</u>.“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Die Remissionsraten und Inhibition von strukturellen Gelenkschäden waren für Baricitinib und Adalimumab vergleichbar - wie der pU ebenfalls erwähnt - und sollten daher korrekterweise nicht in der Liste der Endpunkte vorkommen, in denen Baricitinib Adalimumab überlegen war. An dieser Stelle möchte AbbVie außerdem anmerken, dass die Inhibition von strukturellen Gelenkschäden einen weiteren wichtigen patientenrelevanten Endpunkt darstellt.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Diese haben keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Die Morbidität wird in der vorliegenden Bewertung anhand von Remission (SDAI \leq 3,3), niedrige Krankheitsaktivität (DAS28-hsCRP \leq 3,2), krankheitsspezifischer Symptome (Anzahl druckschmerzhafter Gelenke, Anzahl geschwollener Gelenke, Schmerz, Morgensteifigkeit, Fatigue), Krankheitsaktivität, Gesundheitszustand sowie körperlicher Funktionsstatus dargestellt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Anderson J, Caplan L, et al. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(5):640-7.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Biotechnologisch hergestellte Wirkstoffe bei rheumatoider Arthritis 2017. Berichtsplan A16-70. [Zugriffsdatum: 14.07.2017].
3. AbbVie Ltd. Fachinformation Humira® 40mg/ 0,4ml Injektionslösung in Fertigspritze. Stand: April 2017.
4. AbbVie Ltd. Gebrauchsinformation Humira® 40mg/ 0,4ml Injektionslösung in Fertigspritze. Stand: Januar 2017.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie bei der rheumatoiden Arthritis. IQWiG Berichte - Nr. 180 [Internet]. 2013. Abschlussbericht A10-01. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/a10-01-biotechnologisch-hergestellte-anzneimittel-in-der-zweitlinientherapie-der-rheumatoiden-arthritis.1280.html>. [Zugriffsdatum: 14.07.2017].
6. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. Die Kerndokumentation der Rheumazentren 2017. Verfügbar unter: <http://dgrh.de/kerndokumentation.html>. [Zugriffsdatum: 12.7.2017].
7. Albrecht K, Richter A, et al. Wie häufig sind prognostisch ungünstige Faktoren bei Patienten mit rheumatoider Arthritis? *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2017;76(5):434-42.
8. Smolen JS, Landewe R, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):960-77.

5.4 Stellungnahme: Roche Pharma AG

Datum	20. Juli 2017
Stellungnahme zu	Baricitinib
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>In der Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Baricitinib in der Indikation rheumatoider Arthritis werden Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren und mit unzureichendem Ansprechen auf eine Vorbehandlung mit einem klassischen DMARD betrachtet.</p> <p>Das IQWiG berücksichtigt die randomisierte, multizentrische, doppelblinde, parallele Phase III Studie JADV, in der Baricitinib in Kombination mit MTX mit Adalimumab in Kombination mit MTX verglichen wird.</p> <p>Die für die Fragestellung 2 relevante Teilpopulation dieser Studie umfasst 243 Patienten im Interventionsarm und 153 Patienten im Vergleichsarm.</p> <p>Für die Endpunktdomäne Mortalität und für die in der Domäne Morbidität erfassten Endpunkte Remission, niedrige Krankheitsaktivität, körperlicher Funktionsstatus, Anzahl druckschmerzhafter Gelenke, Anzahl geschwollener Gelenke und Morgensteifigkeit konnte kein statistisch signifikanter oder relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen gezeigt werden.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Für bDMARD-naive Patienten, welche erstmalig für ein biotechnologisches DMARD in Frage kommen, wird eine Gesamtbetrachtung durchgeführt. Auch wenn die beiden ursprünglichen Teilpopulationen aufgrund von Vortherapie und Krankheitsverlauf unterschiedlich sind, sind sie mit Beginn der bDMARD-Therapie aus klinischer Perspektive vergleichbar. Dies ermöglicht auch eine validere Aussage zum Sicherheitsprofil, da die Auswertungen auf einer größeren Patientenzahl basieren.</p> <p>Zusammenfassend zeigen sich für Patienten, die für eine bDMARD-Therapie erstmalig in Frage kommen, sowohl positive, als auch negative Effekte.</p> <p>In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich anhand des körperlichen Funktionsstatus (HAQ-DI) sowie anhand der niedrigen Krankheitsaktivität (SDAI ≤ 11) ein statistisch signifikanter Vorteil für</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Laut IQWiG liegt für den Endpunkt Schmerz (erfasst mittels visueller Analogskala - VAS) und den Endpunkt Krankheitsaktivität (erfasst mittels VAS) ein Beleg auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor.</p> <p>Während für Frauen aus Sicht des IQWiG der Zusatznutzen nicht belegt ist, liegt für Männer ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Baricitinib in Kombination mit MTX im Vergleich zu Adalimumab in Kombination mit MTX vor.</p> <p>Die Roche Pharma AG möchte dies folgendermaßen kommentieren:</p> <p>Weder die EULAR- noch die derzeit in Überarbeitung befindliche deutsche S1 Leitlinien „Rheumatoide Arthritis, Empfehlungen und Algorithmus zur medikamentösen Therapie“ empfiehlt eine geschlechterspezifische medikamentöse Therapie (Kruger et al., 2012; Smolen et al., 2017). Eine medizinisch-wissenschaftliche Rationale für einen unterschiedlichen Therapieeffekt ist nicht zu erkennen.</p> <p>In früheren Nutzenbewertungen hat der G-BA in diesen Fällen am Ende aufgrund der fehlenden, offenkundigen pathophysiologischen Rationale für einen unterschiedlichen Effekt bei Männern und Frauen von einer getrennten Aussage zum Zusatznutzen nach Geschlecht der Patienten abgesehen (bspw. G-BA Beschluss zu</p>	<p>Baricitinib+MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab+MTX. Es bleibt festzuhalten, dass sich in weiteren Morbiditätsendpunkten für die Gesamtpopulation der Patienten, die für eine Therapie mit bDMARDs erstmalig in Frage kommt, weitere statistisch signifikante Vorteile ergeben, auch wenn eine abschließende Bewertung der klinischen Relevanz der weiteren positiven Effekte nicht möglich ist. In der Kategorie der Lebensqualität lässt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Baricitinib+MTX für den körperlichen Summenscore des SF-36 (v2 akut) erkennen. In der Kategorie schwerwiegende Nebenwirkungen (SUE) zeigt sich für die Population b2 ein höherer Schaden von Baricitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX.</p> <p>In der Gesamtschau werden in der hier abgebildeten Gesamtpopulation der Studie die Vorteile in den Endpunktkategorien Morbidität sowie Lebensqualität durch die Nachteile bei den Nebenwirkungen aufgehoben, so dass für Baricitinib+MTX gegenüber der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab+MTX der Zusatznutzen nicht belegt ist. Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie des Addendums erachtet der G-BA den Zusatznutzen für</p>

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nivolumab vom 07. Januar 2016). Auch in diesem Fall hat das IQWiG zwar einen Effekt in dem Interaktionstest zu dem Merkmal Geschlecht hinsichtlich eines Endpunktes hat ausfindig machen können und einen unterschiedlichen Zusatznutzen ausgesprochen, jedoch hat sich dies nicht im Beschluss des G-BA widerspiegelt.	Baricitinib+MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab+MTX für die Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, die erstmalig für eine bDMARD-Therapie in Frage kommen, als nicht belegt.

Literaturverzeichnis

- 1) Krüger K, Wollenhaupt J, Albrecht K, Alten R, Backhaus M, Baerwald C, Bolten W, Braun J, Burkhardt H, Burmester G, Gaubitz M, Gause A, Gromnica-Ihle E, Kellner H, Kuipers J, Krause A, Lorenz HM, Manger B, Nüßlein H, Pott HG, Rubbert-Roth A, Schneider M, Specker C, Schulze-Koops H, Tony HP, Wassenberg S, Müller-Ladner U; European League of Associations for Rheumatology (EULAR). **“German 2012 guidelines for the sequential medical treatment of rheumatoid arthritis. Adapted EULAR recommendations and updated treatment algorithm”**. Z Rheumatol. 2012 Sep;71(7):592-603
- 2) Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, Nam J, Ramiro S, Voshaar M, van Vollenhoven R, Aletaha D, Aringer M, Boers M, Buckley CD, Buttgerit F, Bykerk V, Cardiel M, Combe B, Cutolo M, van Eijk-Hustings Y, Emery P, Finckh A, Gabay C, Gomez-Reino J, Gossec L, Gottenberg JE, Hazes JMW, Huizinga T, Jani M, Karateev D, Kouloumas M, Kvien T, Li Z, Mariette X, McInnes I, Mysler E, Nash P, Pavelka K, Poór G, Richez C, van Riel P, Rubbert-Roth A, Saag K, da Silva J, Stamm T, Takeuchi T, Westhovens R, de Wit M, van der Heijde D. **“EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update.”** Ann Rheum Dis. 2017 Jun;76(6):960-977
- 3) Gemeinsamer Bundesausschuss, Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – **Nivolumab** vom 07. Januar 2016

5.5 Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	<< 20.07.2017 >>
Stellungnahme zu	Baricitinib / Olumiant®
Stellungnahme von	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Berlin

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Als Hersteller und Vertreiber des Wirkstoffs Leflunomid (Arava®) ist die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH durch die die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) von Baricitinib (Olumiant®) betroffen und möchte deshalb zu nachfolgenden Aspekten der Nutzenbewertung, veröffentlicht am 03. Juli 2017, Stellung nehmen (siehe Stellungnahme zu spezifischen Aspekten).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Berlin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seiten 85 und 86	<p>1) Berücksichtigung von Endpunkten</p> <p>Beschreibung:</p> <p>In der zur Stellungnahme stehenden Nutzenbewertung von Baricitinib bei rheumatoider Arthritis (IQWiG-Berichte – Nr. 521) lehnt das IQWiG in Abschnitt 2.9.2.4.3 im Unterpunkt „Berücksichtigte Endpunkte“ die Einbeziehung der Endpunkte <i>Anteil Patienten mit DAS28-hsCRP < 2,6</i> (Remissionskriterium) und <i>Clinical Disease Activity Index (CDAI)</i> in die vorliegende Nutzenbewertung ab.</p> <p>Im Falle des DAS28-hsCRP-bezogenen Endpunktes wird dies mit der diesbezüglich geänderten Empfehlungslage in den einschlägigen EULAR-Leitlinien begründet.</p>	
	<p>Im Falle des CDAI wird in der Begründung auf dessen Operationalisierung hinsichtlich des Erreichens einer niedrigen Krankheitsaktivität (CDAI ≤ 10) abgestellt und darauf verwiesen, dass der Anteil an Patienten, die eine niedrige Krankheitsaktivität erreichen, bereits über die entsprechende Operationalisierung des DAS28-hsCRP (≤ 3,2) abgebildet und somit bereits in die Nutzenbewertung eingeflossen sei. Daher wäre eine zusätzliche Berücksichtigung des entsprechenden CDAI-Kriteriums verzichtbar.</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Berlin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 86, letzter Absatz	<p>Stellungnahme</p> <p>Nach Meinung von Sanofi-Aventis (Sanofi) ist die Sichtweise des IQWiG in beiden Fällen nicht nachvollziehbar.</p> <p>Hinsichtlich der Akzeptanz des DAS28-hsCRP als Remissionskriterium ($\leq 2,6$) ist festzuhalten, dass die Bezugnahme auf die diesbezüglich geänderten Leitlinienempfehlungen einen aus unserer Sicht unzulässigen post-hoc Ansatz darstellen, denn zum Zeitpunkt des Starts der der Nutzenbewertung zugrunde liegenden RA-BEAM Studie (November 2012 [1]), galt sogar eine ausdrückliche Empfehlung hinsichtlich der Verwendung des DAS28 sowohl zur Messung der Krankheitsaktivität als auch des Erreichens der Remission [2, 3].</p> <p>Bezüglich des CDAI ist festzuhalten, dass es sich dabei um ein eigenständiges Instrument zur Messung der Krankheitsaktivität handelt, welches unabhängig vom DAS28-hsCRP entwickelt und validiert wurde [4], so dass eine Austauschbarkeit untereinander, wie sie die in der Nutzenbewertung angegebene Begründung für die nicht-Berücksichtigung impliziert, nicht gegeben ist. Daher ist dieser Endpunkt nach unserem Verständnis gesondert zu betrachten und ebenfalls in die Nutzenbewertung einzubeziehen.</p>	<p>Eine Remission – erhoben mittels des Simplified Disease Activity Index (SDAI) - wird als patientenrelevant betrachtet. Der SDAI ist ein klinisches Konstrukt, das sich aus Informationen zu druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken, zum hsCRP als Entzündungsparameter und zur Krankheitsaktivität die sowohl vom Patienten als auch vom Untersucher auf einer VAS angegeben werden zusammensetzt. Eine Remission wird über das Erreichen eines SDAI $\leq 3,3$ operationalisiert.</p> <p>Der Endpunkt „Remission“ wurde in der Studie JADV darüber hinaus über den CDAI und die boolesche Definition nach ACR-EULAR erhoben. Diese weiteren Operationalisierungen wurden ergänzend in die Nutzenbewertung eingeschlossen.</p> <p>Eine niedrige Krankheitsaktivität stellt – erhoben mittels des DAS28-hsCRP – einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Der DAS28-hsCRP bewertet die Krankheitsaktivität der rheumatoiden Arthritis und kombiniert Informationen zu druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken, zum Entzündungsparameter (hsCRP) sowie zur vom Patienten auf einer VAS angegebenen Krankheitsaktivität. Eine niedrige Krankheitsaktivität durch das Erreichen eines DAS28-hsCRP $\leq 3,2$ stellt ein patientenrelevantes</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Berlin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderungen:</p> <p>Berücksichtigung der beiden Endpunkte DAS28-hsCRP und CDAI in den Operationalisierungen $\leq 2,6$ (Remission) bzw. ≤ 10 (niedrige Krankheitsaktivität) im Rahmen der Nutzenbewertung.</p>	<p>Therapieziel dar.</p> <p>Der Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ wurde in der Studie JADV darüber hinaus mit dem CDAI und SDAI erhoben. Diese weiteren Operationalisierungen wurden ergänzend in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Es ist anzumerken, dass die Effektschätzer zur niedrigen Krankheitsaktivität, operationalisiert über DAS28-hsCRP $\leq 3,2$ bzw. CDAI ≤ 10, statistisch zwar nicht signifikant sind, jedoch in ihrer Richtung und Größenordnung die statistisch signifikanten Ergebnisse der Operationalisierung als SDAI ≤ 11 stützen.</p>
Seite 114, Tabelle 32	<p>2) Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation</p> <p>Beschreibung:</p> <p>In der zur Stellungnahme stehenden Nutzenbewertung von Baricitinib bei rheumatoider Arthritis (IQWiG-Berichte – Nr. 521) stellt das IQWiG in Abschnitt 4.3 in Tabelle 32 bezüglich der Angaben im Dossier zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation folgendes fest:</p> <p><i>„Die Anzahl der Patienten in der gesamten GKV-Zielpopulation liegt in einer plausiblen Größenordnung. Die Angaben für die einzelnen Fragestellungen sind teilweise nicht nachvollziehbar und mit Unsicherheiten versehen und können daher nicht abschließend bewertet werden.“</i></p>	<p>Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zu Grunde gelegt. Die Anzahl der Patienten in der gesamten GKV-Zielpopulation liegt in einer plausiblen Größenordnung. Die Angaben für die einzelnen Fragestellungen sind teilweise nicht nachvollziehbar und mit Unsicherheiten</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Berlin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Stellungnahme</p> <p>Die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH erstellt derzeit ein Nutzendossier zu Sarilumab bei rheumatoider Arthritis. In diesem Zusammenhang mussten ebenfalls die Größen der vom G-BA festgelegten Subpopulationen, welche mit denen für Baricitinib identisch sind, hergeleitet werden. Die entsprechenden Ergebnisse für die relevanten Subpopulationen sind in der nachfolgenden Tabelle denjenigen von Baricitinib gegenübergestellt.</p> <p>Daraus ist erkennbar, dass die jeweils pro Subpopulation geschätzten Patientenzahlen für Sarilumab in vergleichbaren Größenordnungen zu denen liegen, die für Baricitinib angenommen werden. Dies ist insofern aus unserer Sicht kommentierungswürdig, da Sanofi hierfür einen anderen Ansatz, basierend auf anderen Datenquellen, gewählt hat. Und zwar handelt es sich dabei um die Kombination der Ergebnisse einer Kassendatenanalyse mit klinischen Daten aus einem Krankheitsregister. Die genaue Beschreibung der Methodik ist im beigefügten Dokument beschrieben, welches einen diesbezüglichen Auszug aus Modul 3 des noch einzureichenden Nutzendossiers für Sarilumab darstellt [5].</p> <p>Die Tatsache, dass die Schätzung der Zielpopulationen trotz unterschiedlicher Datengrundlagen für die beiden genannten Arzneimittel zu vergleichbaren Ergebnissen führt, stärkt aus Sicht</p>	<p>versehen und können daher nicht abschließend bewertet werden.</p> <p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Diese haben keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Berlin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
	<p>von Sanofi die Validität der Angaben im Baricitinib Nutzendossier, so dass die im o.g. Zitat angesprochene Unsicherheit unserer Meinung nach nicht mehr gegeben ist.</p> <table border="1" data-bbox="275 727 1160 1391"> <thead> <tr> <th data-bbox="275 727 846 802">Population (definiert von G-BA)</th> <th data-bbox="846 727 999 802">Baricitinib (Lilly)</th> <th data-bbox="999 727 1160 802">Sarilumab (Sanofi)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="275 802 846 970">Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, davon:</td> <td data-bbox="846 802 999 970">87.293– 184.471^b</td> <td data-bbox="999 802 1160 970">160.723 (144.700 - 176.800)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="275 970 846 1110">Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren^a vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 krankheitsmodifizierendem Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen</td> <td data-bbox="846 970 999 1110">11.722 – 29.984</td> <td data-bbox="999 970 1160 1110">23.787 (21.440 – 26.200)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="275 1110 846 1225">Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren^a, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 krankheitsmodifizierendem Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen</td> <td data-bbox="846 1110 999 1225">42.666 – 90.650</td> <td data-bbox="999 1110 1160 1225">76.343 (68.700 - 84.000)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="275 1225 846 1340">Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen</td> <td data-bbox="846 1225 999 1340">16.306 – 36.977</td> <td data-bbox="999 1225 1160 1340">34.073 (30.700 – 37.500)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="275 1340 846 1391">Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs</td> <td data-bbox="846 1340 999 1391">16.599 –</td> <td data-bbox="999 1340 1160 1391">26.519</td> </tr> </tbody> </table>	Population (definiert von G-BA)	Baricitinib (Lilly)	Sarilumab (Sanofi)	Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, davon:	87.293– 184.471 ^b	160.723 (144.700 - 176.800)	Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren ^a vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 krankheitsmodifizierendem Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen	11.722 – 29.984	23.787 (21.440 – 26.200)	Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren ^a , die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 krankheitsmodifizierendem Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen	42.666 – 90.650	76.343 (68.700 - 84.000)	Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen	16.306 – 36.977	34.073 (30.700 – 37.500)	Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs	16.599 –	26.519	
Population (definiert von G-BA)	Baricitinib (Lilly)	Sarilumab (Sanofi)																		
Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, davon:	87.293– 184.471 ^b	160.723 (144.700 - 176.800)																		
Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren ^a vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 krankheitsmodifizierendem Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen	11.722 – 29.984	23.787 (21.440 – 26.200)																		
Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren ^a , die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 krankheitsmodifizierendem Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen	42.666 – 90.650	76.343 (68.700 - 84.000)																		
Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen	16.306 – 36.977	34.073 (30.700 – 37.500)																		
Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs	16.599 –	26.519																		

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Berlin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ansprachen	26.860 (23.900 – 29.200)	
	^a ungünstige Prognosefaktoren: Nachweis von Autoantikörpern (z. B. Rheumafaktoren, hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid Antigene), hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS bzw. DAS28-Bewertungssystem, geschwollene Gelenke, Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z. B. C-reaktives Protein, Erythrozytensedimentationsrate), frühes Auftreten von Gelenkerosionen ^b Berechnung des IQWiG auf Basis der Ergebnisse von Lilly		

Literaturverzeichnis

1. Taylor, P.C., et al., *Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis*. N Engl J Med, 2017. **376**(7): p. 652-662.
2. Aletaha, D., et al., *Reporting disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis: EULAR/ACR collaborative recommendations*. Arthritis Rheum, 2008. **59**(10): p. 1371-7.
3. Smolen, J.S., et al., *EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs*. Ann Rheum Dis, 2010. **69**(6): p. 964-75.
4. Aletaha, D. and J. Smolen, *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): p. S100-8.
5. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, *Herleitung der Zielpopulation von Sarilumab*. 2017.

5.6 Stellungnahme: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	24.07.2017
Stellungnahme zu	Baricitinib (Olumiant®) bei Rheumatoider Arthritis – Nutzenbewertung A17-14 gemäß § 35a SGB V; Verfahren 2017-04-01-D-279
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Arnulfstrasse 29 80636 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Seit 13.02.2017 ist Baricitinib (Olumiant®) bei rheumatoider Arthritis zugelassen, „zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Olumiant kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat eingesetzt werden“ [1].</p> <p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung erfolgte am 03.07.2017 die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [2].</p> <p>Bristol-Myers Squibb möchte die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Baricitinib Stellung zu nehmen. Das Produkt Abatacept (Orencia®) ist seit längerem zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen zugelassen [3]. Daher betrifft die Zulassung und Dossierbewertung von Baricitinib auch Bristol-Myers Squibb (BMS).</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Zusammenfassung:</p> <p>Im Folgenden wird unter „spezifischen Aspekten“ auf drei Punkte der Dossierbewertung des IQWiG im Detail eingegangen:</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Diese haben keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ol style="list-style-type: none">1) Unterscheidung von 4 Patientengruppen (festgelegt durch den gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA))2) Endpunkt Krankheitsaktivität: Remission anhand DAS283) Responderanalysen: Validität der klinischen Relevanzschwellen (MID) der VAS-Skalen für Schmerz und EQ-5D VAS	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG S.4	<p>1) Unterscheidung von 4 Patientengruppen (festgelegt durch den gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA))</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Der G-BA unterscheidet bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bezüglich der Gesamtpopulation 4 Gruppen von Patienten anhand günstiger und ungünstiger prognostischer Faktoren und anhand der Vortherapien (Tabelle 2 [2]).</p> <p>BMS begrüßt, dass der G-BA und das IQWiG in seiner Bewertung damit internationalen Standards folgen: es ist für den Therapieerfolg relevant, ob und welche Vortherapie Patienten bereits erhalten haben, z.B. TNF-α-Inhibitoren [4]. Klinische Daten zeigen, dass Unterschiede für eine Therapiesituation nach nicht ausreichendem Ansprechen auf ein Biologikum versus mehrerer Biologika bestehen [5]. Auch die aktuellen europäischen medizinischen Leitlinien der EULAR [6] unterscheiden in ihrem Behandlungsalgorithmus klar Phase I bis III (siehe Abbildung 1 [6]): es wird insbesondere die Gabe eines ersten Biologikums „add a bDMARD“ von der Therapiesituation „change the bDMARD“ abgegrenzt.</p>	<p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.</p> <p>Die Population im vorliegenden Anwendungsgebiet ist wegen verschiedener Therapiesituationen zu unterteilen in</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren² vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat) ansprachen oder diese nicht vertragen haben. - bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist. - Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Entsprechend unterteilt die europäische Zulassungsbehörde EMA in ihrer aktuellen Draft Guideline zur rheumatoiden Arthritis ebenfalls folgende Therapiesituationen [7]:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. DMARD-naive Patienten (frühe Arthritis). Anwendung in Monotherapie oder Kombinationstherapie mit MTX. 2. Unzureichend auf MTX ansprechende Patienten („MTX-irresponsive disease“). 3. Auf biologische DMARDs unzureichend ansprechend Patienten („Biologic DMARD irresponsive disease“). <p>Dass der G-BA und das IQWiG in der Dossierbewertung 4 Patientengruppen a priori betrachten, entspricht damit weitgehend dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Keine für dieses Verfahren der Nutzenbewertung. Für andere, parallel laufende Bewertungsverfahren des IQWiGs (z.B. Bewertung des Therapiegebiets Verfahren A16-70) sollten dieselben Patientengruppen a priori unterschieden werden.</p>	<p>Eine Abweichung gegenüber der ursprünglichen Unterteilung in zwei Gruppen wird im Nachgang zur mündlichen Anhörung vor dem Hintergrund der vergleichbaren Krankheitsschwere, gestützt auch durch die Ausführungen der Fachgesellschaften zur Vergleichbarkeit der Therapiesituation der Patienten zu Beginn einer erstmaligen bDMARD-Therapie, als gerechtfertigt angesehen. Darüber hinaus ist eine validere Aussage bezüglich des Sicherheitsprofils von Baricitinib auf Grundlage einer größeren Patientenzahl möglich.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG S. 84/85	<p>2) Endpunkt Krankheitsaktivität: Remission anhand DAS28</p> <p>Anmerkung: Zu den klinischen Kriterien für Remission merkt das IQWiG an: „DAS28-hsCRP: teilweise eingeschlossen [...] <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Anteil Patienten mit DAS28-hsCRP $\leq 3,2$ (als Definition niedriger Krankheitsaktivität): eingeschlossen <input type="checkbox"/> Anteil Patienten mit DAS28-hsCRP $< 2,6$: nicht eingeschlossen [...] „Die Veränderung des DAS28-hsCRP ist nicht per se patientenrelevant und wurde daher nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. [...] Der pU liefert eine Quelle, der zufolge eine Remission bei einem DAS28-Score von $< 2,6$ vorläge [11], und führt auch an, dass im IQWiG-Bericht „Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie bei der rheumatoiden Arthritis“ [12] die Remission basierend auf DAS28 als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt sei. Dieser Einschätzung wird nicht mehr gefolgt. Gemäß der aktuellen Empfehlungen der ACR/EULAR-Arbeitsgruppe wird</p>	<p>Eine Remission – erhoben mittels des Simplified Disease Activity Index (SDAI) - wird als patientenrelevant betrachtet. Der SDAI ist ein klinisches Konstrukt, das sich aus Informationen zu druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken, zum hsCRP als Entzündungsparameter und zur Krankheitsaktivität die sowohl vom Patienten als auch vom Untersucher auf einer VAS angegeben werden zusammensetzt. Eine Remission wird über das Erreichen eines SDAI $\leq 3,3$ operationalisiert.</p> <p>Der Endpunkt „Remission“ wurde in der Studie JADV darüber hinaus über den CDAI und die boolesche Definition nach ACR-EULAR erhoben. Diese weiteren Operationalisierungen wurden ergänzend in die Nutzenbewertung eingeschlossen.</p> <p>Eine niedrige Krankheitsaktivität stellt – erhoben mittels des DAS28-hsCRP – einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Der DAS28-hsCRP bewertet die Krankheitsaktivität der rheumatoiden Arthritis und kombiniert Informationen zu druckschmerzhaften und</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>die Definition über einen DAS28-Score von < 2,6 als nicht ausreichend stringent zur Erhebung der klinischen Remission angesehen [...] Daher wird dem Vorgehen des pU, den Anteil an Patienten mit DAS28-hsCRP < 2,6 einzuschließen, nicht gefolgt. Stattdessen wird die Remission als patientenrelevanter Endpunkt basierend auf den aktuellen Empfehlungen der EULAR eingeschlossen“ [2]</i></p> <p>Diese Begründung des IQWiG erscheint nicht konsistent: in der Dossierbewertung von Baricitinib vom 29.06.2017 wird der DAS28-CRP als nicht patientenrelevant für „Remission“ abgelehnt. Der vom pharmazeutischen Unternehmer für Baricitinib zitierte IQWiG-Bericht A10-01 aus 2013 „Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie bei der rheumatoiden Arthritis“ [8] verwendet eben dieses Remissionskriterium.</p> <p>Aus inhaltlicher Sicht wird die Anerkennung von DAS28 als Remissionskriterium unter anderem durch die folgenden Punkte unterstützt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In einer aktuellen Publikation [9] zu den EULAR Remissionskriterien wird explizit darauf hingewiesen, dass in der wissenschaftlichen Fachwelt keine einheitliche Meinung hinsichtlich der neuen, vorläufigen 	<p>geschwollenen Gelenken, zum Entzündungsparameter (hsCRP) sowie zur vom Patienten auf einer VAS angegebenen Krankheitsaktivität. Eine niedrige Krankheitsaktivität durch das Erreichen eines DAS28-hsCRP $\leq 3,2$ stellt ein patientenrelevantes Therapieziel dar.</p> <p>Der Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ wurde in der Studie JADV darüber hinaus mit dem CDAI und SDAI erhoben. Diese weiteren Operationalisierungen wurden ergänzend in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Es ist anzumerken, dass die Effektschätzer zur niedrigen Krankheitsaktivität, operationalisiert über DAS28-hsCRP $\leq 3,2$ bzw. CDAI ≤ 10, statistisch zwar nicht signifikant sind, jedoch in ihrer Richtung und Größenordnung die statistisch signifikanten Ergebnisse der Operationalisierung als SDAI ≤ 11 stützen.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Remissionskriterien besteht: „[...] several participants felt that, despite the existence of the new preliminary ACR–EULAR remission definition,28 one should not dismiss DAS and DAS28 remission, while others were of the opinion that the new definition of remission (Boolean or SDAI-based) should be used, to which the 2010 Task Force had already referred to [...]” [9].</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die aktuelle EULAR Leitlinie lässt entsprechend weiterhin den DAS28 -auch hinsichtlich Remission- zu: „The preferred instruments to be used when following patients have been defined in previous EULAR activities ^{22 111} and comprise composite measures that include joint counts, such as the CDAI, DAS28 and SDAI as well as the ACR/EULAR remission definitions.” [6] • Auch stellen die aktuellen amerikanischen Leitlinien [10] die verschiedenen Remissionskriterien in einer Tabelle gleichwertig nebeneinander, was eine Fokussierung des IQWiGs auf CDAI, SDAI und boolesche Definition problematisch erscheinen lässt. Die boolesche Definition wird in diesen Leitlinien überhaupt nicht aufgeführt. • Die EMA gibt ebenfalls kein verbindliches Remissionskriterium für Zulassungsstudien vor, weshalb viele aktuelle Zulassungsverfahren von Biosimilars, z.B. Benepali [11] oder Flixabi [12] weiterhin auf Studien 	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>beruhen, die die Effektivität anhand von ACR 20/50/70 und DAS28 untersuchen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Solange gemäß dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse keine einheitlichen und verbindlichen Remissionskriterien für klinische Zulassungsstudien etabliert sind, müssen die gängigen Kriterien als relevante Endpunkte anerkannt werden. Konkret ist die Remission im DAS28 auch im Verfahren zu Baricitinib zu berücksichtigen.</p>	
IQWiG S.90	<p>3) Responderanalysen: Validität der klinischen Relevanzschwellen (MID) der VAS-Skalen für Schmerz und EQ-5D VAS</p> <p>Anmerkung:</p> <p><u>MID der VAS Skala im Patient Assessment of Pain:</u></p> <p>Das IQWiG stellt zur Verwendung der VAS Skala im Patient Assessment of Pain fest: <i>„Der pU begründet die Vorlage der Responderanalysen damit, dass eine Veränderung von ≥ 10 mm etabliert und anerkannt sei, um eine klinisch relevante Veränderung</i></p>	<p>Der Gesundheitszustand wird patientenberichtet mittels einer visuellen Analogskala erfasst, auf welcher der Patient seinen Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung einschätzt. Dabei steht 0 mm für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 mm für den besten vorstellbaren</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>der Krankheitsaktivität nachzuweisen, und damit, dass eine Veränderung ≥ 20 mm ebenso validiert sei. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt.“ (Seite 90 [2])</i></p> <p>Die pauschale Ablehnung des vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) verwendeten minimalen klinisch relevanten Unterschieds (MID) ist so nicht nachvollziehbar: die VAS Schmerz Skala wird von der EMA [7] als geeignetes Erhebungsinstrument für Studien zum Krankheitsbild rheumatoide Arthritis erachtet und damit anerkannt. Der pU verweist auf eine Reihe von Veröffentlichungen, die mehrheitlich eine kleinere MID für den Schmerz VAS annehmen (Seite 89 [2]). Die vom pU verwendete MID stellt daher eine Überschätzung zuungunsten von Baricitinib dar. Zudem wird der Wert von 10 mm als MID bei der Schmerz VAS für Arthritispatienten explizit in der Literatur genannt [13],[14].</p> <p>Die verbreitete Akzeptanz einer MID von 10mm zeigt sich auch in der Verwendung in anderen Studien. Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens für Apremilast ist in der Indikation Psoriasis-Arthritis folgende MID im Schmerz VAS verwendet worden: „Für die Beurteilung der Schmerzen des Patienten wird eine MCID von 10 mm oder eine größere Veränderung (Reduktion) verglichen zum Ausgangswert angenommen (Dworkin et al., 2008).“ [15] Diese angegebene Quelle wurde auch im Dossier zu Baricitinib zitiert.</p>	<p>Gesundheitszustand. Für die mittlere Veränderung für den patientenrelevanten Endpunkt Gesundheitszustand, erfasst mittels EQ-5D VAS, zeigt sich ein statistisch signifikanter, positiver Effekt zugunsten von Baricitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX (19,9 vs. 13,3; LSMD 7,4 [95 %-KI 4,2; 10,7]; p-Wert <0,001). Die klinische Relevanz dieses Effektes lässt sich jedoch nicht abschließend beurteilen, da das 95 % Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt (Hedges' g: 0,32 [0,18; 0,46]).</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>MID der VAS Skala beim EQ-5D VAS:</u></p> <p>Das IQWiG stellt zur Verwendung der VAS Skala im Patient Assessment of Pain fest: „Der pU beschreibt, dass für Patienten mit rheumatoider Arthritis keine MID für die EQ-5D VAS identifiziert werden konnte. Er begründet die Vorlage der Responderanalyse damit, dass ein Responsekriterium von 10 mm als beste Annäherung zu den in einer Population von Krebspatienten validierten MIDs von 7 mm und 12 mm gewählt wurde. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden nur MIDs als relevant betrachtet, die bei Patienten mit rheumatoider Arthritis validiert sind. Daher wird der Anteil Patienten mit einer Verbesserung des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) ≥ 10 mm nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen und nur die mittlere Veränderung des Endpunkts betrachtet.“ (Seite 90 in [2])</p> <p>Diese Ablehnung von Responderanalysen des EQ-5D VAS durch das IQWiG sind nicht nachvollziehbar. Zwar ist die Begründung im Dossier von Baricitinib wie vom IQWiG bemerkt formal problematisch, inhaltlich jedoch korrekt: eine aktuelle Arbeit, die im Januar 2017 online veröffentlicht wurde, hat bei Patienten mit rheumatoider Arthritis explizit die Eigenschaften auch der EQ-5D VAS im Hinblick auf die MID untersucht [16]. Diese Arbeit</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>unterstützt klar eine MID für den EQ-5D VAS für Verbesserung von zwischen 7 mm und 11 mm (Tabelle 5 [16]).</p> <p>Vorgeschlagene Änderungen:</p> <p>Die unter Verwendung einer MID von ≥ 10mm vorgelegten Daten zum Schmerzempfinden sollten bei der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p> <p>Die Responderanalyse des EQ-5D VAS mit einer MID von 10 mm erfüllt die Anforderungen und sollte bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Lilly. Olumiant (Baricitinib) Fachinfo [online]. 02-2017. [Aufgerufen am 05.07.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004085/WC500223723.pdf.
2. IQWiG. Baricitinib (Rheumatoide Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2017 [Aufgerufen am 05.07.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1847/2017-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Baricitinib_D-279.pdf.
3. European Medicines Agency (EMA). Fachinformation Abatacept [online]. 2007-2017. [Aufgerufen am 18.07.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000701/WC500048935.pdf.
4. Malottki K, Barton P, Tsourapas A, Uthman AO, Liu Z, Routh K, et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a tumour necrosis factor inhibitor: a systematic review and economic evaluation. Health technology assessment (Winchester, England). 2011 Mar;15(14):1-278.Epub 2011/03/29.
5. Nusslein HG, Alten R, Galeazzi M, Lorenz HM, Nurmohamed MT, Bensen WG, et al. Efficacy and prognostic factors of treatment retention with intravenous abatacept for rheumatoid arthritis: 24-month results from an international, prospective, real-world study. Clinical and experimental rheumatology. 2016 May-Jun;34(3):489-99.Epub 2016/03/12.
6. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Annals of the rheumatic diseases. 2017 Jun;76(6):960-77.Epub 2017/03/08.
7. European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical investigation of medicinal products 4 other than NSAIDs for treatment of rheumatoid arthritis-Draft [online]. 2015. [Aufgerufen am 05.07.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/06/WC500187583.pdf.
8. IQWiG. Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie bei der rheumatoiden Arthritis [online]. 2013. URL: https://www.iqwig.de/download/A10-01_Abschlussbericht_Biologika-Zweitlinientherapie-bei-rheumatoider-Arthritis.pdf.
9. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. Annals of the rheumatic diseases. 2016 Jan;75(1):3-15.Epub 2015/05/15.
10. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Jr., Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis care & research. 2016 Jan;68(1):1-25.Epub 2015/11/08.
11. European medicines Agency(EMA). Benepali -Assessment report [online]. 2015. [Aufgerufen am 05.07.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004007/WC500200380.pdf.
12. European Medicines Agency (EMA). Flixabi - CHMP assessment report [online]. 2016. [Aufgerufen am 05.07.2017]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004020/WC500208358.pdf.
13. Mease PJ. Measures of psoriatic arthritis. Arthritis care & research. 2011;63(S11):S64-S85.

14. Strand V, Boers M, Idzerda L, Kirwan JR, Kvien TK, Tugwell PS, et al. It's good to feel better but it's better to feel good and even better to feel good as soon as possible for as long as possible. Response criteria and the importance of change at OMERACT 10. The Journal of rheumatology. 2011 Aug;38(8):1720-7.Epub 2011/08/03.
15. Celgene GmbH. Apremilast (Otezla®) - Modul 4B (Psoriasis-Arthritis) [online]. 2015. [Aufgerufen am 11.07.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-792/2015-02-13_Modul4B_Apremilast.pdf.
16. Dritsaki M, Petrou S, Williams M, Lamb SE. An empirical evaluation of the SF-12, SF-6D, EQ-5D and Michigan Hand Outcome Questionnaire in patients with rheumatoid arthritis of the hand. Health and quality of life outcomes. 2017 Jan 24;15(1):20.Epub 2017/01/26.

5.7 Stellungnahme: Novartis Pharma GmbH

Datum	24.07.2017
Stellungnahme zu	Baricitinib/Olumiant®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Am 01.04.2017 hat für Baricitinib auf Grundlage des von der Lilly Deutschland GmbH eingereichten Dossiers das Bewertungsverfahren nach § 35a SGB V begonnen.

Am 03.07.2017 hat der G-BA den IQWiG-Bericht (Nr. 521) zur Dossierbewertung von Baricitinib (Indikation rheumatoide Arthritis) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V veröffentlicht.

Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit Produkten in der Entwicklung im entsprechenden Anwendungsgebiet nimmt die Novartis Pharma GmbH gemäß Kap. 5 § 19 VerfO G-BA zu allgemeinen Aspekten der o.g. Nutzenbewertung Stellung:

§ 1 Jahrestherapiekosten für Methotrexat und Hydroxychloroquin

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1 Jahrestherapiekosten von Methotrexat und Hydroxychloroquin</p> <p>Nach Angaben des IQWiG berücksichtigt der pU bei den Jahrestherapiekosten auf Basis des Festbetrags für Methotrexat und Hydroxychloroquin keinen Herstellerrabatt (1).</p> <p>Für die Arzneimittel Methotrexat und Hydroxychloroquin besteht ein Festbetrag der Stufe 1 (2). Somit entfällt der Herstellerrabatt in Höhe von 7 %.</p> <p>Der Generikarabatt in Höhe von 10 % entfällt bei 24 der 26 gelisteten PZN für Methotrexat ebenfalls. Der durchschnittliche Generikarabatt bei den verbleibenden zwei PZN für Methotrexat beträgt durch Preissenkungen 6,2 %. Für Hydroxychloroquin entfällt der Generikarabatt bei zwei der vier gelisteten PZN. Der Generikarabatt bei den verbleibenden zwei PZN für Hydroxychloroquin beträgt jeweils 10 % (3).</p> <p>Fazit:</p> <p>Aus Sicht der Novartis Pharma GmbH entfällt der Herstellerrabatt bei Festbetragsarzneimitteln und sollte daher nicht bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten für Methotrexat und Hydroxychloroquin berücksichtigt werden.</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Generell wird mit der Darstellung der Festbeträge eine exemplarische Rechnung durchgeführt, da es regelhaft bei Wirkstoffen, die einer Festbetragsgruppe unterliegen, zu preislichen Abweichungen vom Festbetrag kommt.</p> <p>Für die Wirkstoffe Hydroxychloroquin und Methotrexat besteht jeweils ein Festbetrag. Mit den regelhaft gesetzlichen Rabatten erhalten die Krankenkassen gemäß § 130a Absatz 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel einen Abschlag von 10 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer.</p> <p>Im Rahmen der Kostendarstellung zieht der G-BA regelhaft den genannten Abschlag bei Zugrundelegung des Festbetrags ab.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 521. Baricitinib (Rheumatoide Arthritis) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Stand 29.06.2017.
2. GKV-Spitzenverband. Arzneimittel-Festbeträge. Beschlussübersicht je Festbetragsgruppe, Stand: 01.07.2017
3. Fischer Lauer. WEBAPO® InfoSystem LAUER-taxe Kompetenz Online 2017 [updated 15.07.2017. Available from: <https://www.lauer-fischer.de/lf/Seiten/Verwaltung/Kundencenter.aspx>.

5.8 Stellungnahme: UCB Pharma GmbH

Datum	24. Juli 2017
Stellungnahme zu	Baricitinib/Olumiant®
Stellungnahme von	UCB Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 115 ff.	<p>Die UCB Pharma GmbH vertreibt in Deutschland das Arzneimittel Cimzia® (Wirkstoff Certolizumab Pegol) auf Grundlage einer für die UCB Pharma SA erteilten Zulassung.</p> <p>Cimzia® ist zugelassen zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis, der axialen Spondyloarthritis und der Psoriasis-Arthritis.</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die im Modul 3B des Nutzendossiers unter Abschnitt 3.3.5 und die in der Nutzenbewertung auf S. 115 ff. aufgeführte Summe der Jahrestherapiekosten von Certolizumab Pegol ist nicht korrekt.</p> <p>Da ein Test auf latente und aktive Tuberkulose, inkl. Tuberkulinhauttest und Röntgen-Thorax-Aufnahme sowie ein Test auf HBV-Infektion inkl. Hepatitis-Serologie während der Behandlung nicht angezeigt ist, dürfen Kosten für diese bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten in der Erhaltungsphase nicht berücksichtigt werden (Fachinformation Cimzia®). Somit beträgt der Anteil der Zusatzkosten für die Population nicht wie angegeben 185,99 Euro, sondern 0,00 Euro. Die Gesamtkosten einer Jahrestherapie mit Certolizumab Pegol zu Lasten der GKV betragen somit 18.844,15 Euro bzw. sofern Certolizumab Pegol in Kombination mit</p>	<p>Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.</p> <p>Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Methotrexat angewendet wird 18.933,16 – 19.015,30 Euro.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Jahrestherapie von Certolizumab Pegol zu Lasten der GKV: 18.844,15 Euro.</p> <p>Jahrestherapie von Certolizumab Pegol in Kombination mit Methotrexat zu Lasten der GKV: 18.933,16 – 19.015,30 Euro</p>	<p>Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.</p> <p>Für Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Patientenpopulationen b und c (Adalimumab, Etanercept, Certolizumab Pegol, Golimumab, Abatacept, Tocilizumab, Rituximab) fallen regelhaft Kosten zur Untersuchung auf sowohl aktive als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen an. Bei den dargestellten Kosten handelt es sich um einen Bluttest (Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG)) sowie um eine Thoraxröntgenaufnahme. Der Tuberkulin-Hauttest wird aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität wie auch der Möglichkeit einer „Sensibilisierung“ nicht abgebildet.</p> <p>Zudem sind die Patienten auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die Behandlung mit Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab Pegol oder Golimumab oder Rituximab oder Abatacept eingeleitet wird.</p> <p>Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Baricitinib</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>ebenfalls erforderlich.</p> <p>Da für die Patientenpopulationen b und c daher kein regelhafter Unterschied zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht, wird auf die Darstellung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Beschluss verzichtet.</p> <p>Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich¹³. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. Ist HBs-Antigen positiv, ist eine aktive HBV-Infektion nachgewiesen.</p>

¹³ „Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion AWMF-Register-Nr.: 021/011“
http://www.dgvs.de/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Hepatitis_B/Leitlinie_Hepatitis_B.pdf

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 84-87	<p>Anmerkung:</p> <p>Die Ausführungen in der Nutzenbewertung ab S. 84 ff. bezüglich der Instrumente zur Erfassung der „klinischen Remission“ und „niedrigen Krankheitsaktivität“ sind nicht nachvollziehbar. Eine klare Empfehlung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), welche Endpunkte in künftigen Nutzenbewertungen herangezogen werden sollen, hält die UCB Pharma GmbH für erforderlich.</p>	<p>Eine Remission – erhoben mittels des Simplified Disease Activity Index (SDAI) - wird als patientenrelevant betrachtet. Der SDAI ist ein klinisches Konstrukt, das sich aus Informationen zu druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken, zum hsCRP als Entzündungsparameter und zur Krankheitsaktivität die sowohl vom Patienten als auch vom Untersucher auf einer VAS angegeben werden zusammensetzt. Eine Remission wird über das Erreichen eines SDAI $\leq 3,3$ operationalisiert.</p> <p>Der Endpunkt „Remission“ wurde in der Studie JADV darüber hinaus über den CDAI und die boolesche Definition nach ACR-EULAR erhoben. Diese weiteren Operationalisierungen wurden ergänzend in die Nutzenbewertung eingeschlossen.</p> <p>Eine niedrige Krankheitsaktivität stellt – erhoben mittels des DAS28-hsCRP – einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Der DAS28-hsCRP bewertet die Krankheitsaktivität der rheumatoiden Arthritis und kombiniert Informationen zu druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken, zum Entzündungsparameter (hsCRP) sowie zur vom Patienten auf einer VAS angegebenen Krankheitsaktivität. Eine niedrige Krankheitsaktivität durch das</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Erreichen eines DAS28-hsCRP $\leq 3,2$ stellt ein patientenrelevantes Therapieziel dar. Der Endpunkt „niedrige Krankheitsaktivität“ wurde in der Studie JADV darüber hinaus mit dem CDAI und SDAI erhoben. Diese weiteren Operationalisierungen wurden ergänzend in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Es ist anzumerken, dass die Effektschätzer zur niedrigen Krankheitsaktivität, operationalisiert über DAS28-hsCRP $\leq 3,2$ bzw. CDAI ≤ 10 , statistisch zwar nicht signifikant sind, jedoch in ihrer Richtung und Größenordnung die statistisch signifikanten Ergebnisse der Operationalisierung als SDAI ≤ 11 stützen.
S. 48, Z. 1	<p>Anmerkung: Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen im Abschnitt 2.5.3.2 der Nutzenbewertung für die Teilpopulation 2 ist nicht nachvollziehbar. Dort wird wie folgt ausgeführt:</p> <p><i>„In der Gesamtschau ergeben sich positive und negative Effekte gleicher Ergebnissicherheit (Anhaltspunkt). Auf der negativen Seite liegt in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen (SUE) ein höherer Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich vor. Dem gegenüber steht auf der Seite der positiven Effekte in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen für Männer (Schmerz [VAS] und</i></p>	<p><u>Gesamtbewertung für Patientenpopulation b2</u></p> <p>Für bDMARD-naive Patienten, welche erstmalig für ein biotechnologisches DMARD in Frage kommen, wird eine Gesamtbetrachtung durchgeführt. Auch wenn die beiden ursprünglichen Teilpopulationen aufgrund von Vortherapie und Krankheitsverlauf unterschiedlich sind, sind sie mit Beginn der bDMARD-Therapie aus klinischer Perspektive vergleichbar. Dies ermöglicht auch eine validere Aussage zum Sicherheitsprofil, da die Auswertungen auf einer größeren Patientenzahl basieren.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Krankheitsaktivität [VAS]) und für Patienten < 65 Jahre (Gesundheitszustand [EQ-5D VAS]) ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar. Das 95 %-KI von Hedges' g, das für die Bewertung der Relevanz der Effekte herangezogen wird, liegt für die positiven Effekte nicht deutlich außerhalb des sicher irrelevanten Bereichs. Daher wiegen diese Effekte in den jeweiligen Subgruppen (Männer beziehungsweise Patienten < 65 Jahre) den höheren Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich nicht auf.“</i></p> <p>Die vorgenommene Gewichtung positiver und negativer Effekte ist intransparent. Die Begründung, dass die negativen Effekte den positiven überwiegen, da diese „nicht deutlich außerhalb des sicher irrelevanten Bereichs“ liegen, ist nicht hinreichend. Ein transparentes und nachvollziehbares Vorgehen bei der Saldierung von positiven und negativen Effekten ist für künftige Nutzenbewertungen zwingend erforderlich.</p>	<p>Zusammenfassend zeigen sich für Patienten, die für eine bDMARD-Therapie erstmalig in Frage kommen, sowohl positive, als auch negative Effekte.</p> <p>In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich anhand des körperlichen Funktionsstatus (HAQ-DI) sowie anhand der niedrigen Krankheitsaktivität (SDAI ≤ 11) ein statistisch signifikanter Vorteil für Baricitinib+MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab+MTX. Es bleibt festzuhalten, dass sich in weiteren Morbiditätsendpunkten für die Gesamtpopulation der Patienten, die für eine Therapie mit bDMARDs erstmalig in Frage kommt, weitere statistisch signifikante Vorteile ergeben, auch wenn eine abschließende Bewertung der klinischen Relevanz der weiteren positiven Effekte nicht möglich ist.</p> <p>In der Kategorie der Lebensqualität lässt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Baricitinib+MTX für den körperlichen Summenscore des SF-36 (v2 akut) erkennen.</p> <p>In der Kategorie schwerwiegende Nebenwirkungen (SUE) zeigt sich für die Population b2 ein höherer Schaden von Baricitinib+MTX gegenüber Adalimumab+MTX.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>In der Gesamtschau werden in der hier abgebildeten Gesamtpopulation der Studie die Vorteile in den Endpunktkategorien Morbidität sowie Lebensqualität durch die Nachteile bei den Nebenwirkungen aufgehoben, so dass für Baricitinib+MTX gegenüber der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab+MTX der Zusatznutzen nicht belegt ist. Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie des Addendums erachtet der G-BA den Zusatznutzen für Baricitinib+MTX gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab+MTX für die Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis, die erstmalig für eine bDMARD-Therapie in Frage kommen, als nicht belegt.</p>

Literaturverzeichnis

Fachinformation Cimzia® (Certolizumab Pegol), Stand Januar 2017

5.9 Stellungnahme: Janssen-Cilag GmbH

Datum	21.07.2017
Stellungnahme zu	Baricitinib/Olumiant®
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Janssen-Cilag GmbH ist Hersteller des IL6-Antikörpers Sirukumab, der sich derzeit bei der Europäischen Arzneimittelbehörde im Zulassungsprozess (aktueller Stand: Day 180 Questions) des zur Bewertung stehenden Indikationsgebiets „mittelschwere bis schwere rheumatoide Arthritis“ befindet. Vor diesem Hintergrund ist Janssen-Cilag berechtigt zur Stellungnahme in dem Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von Baricitinib und nimmt wie folgt Stellung.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1. Prävalenz der Rheumatoiden Arthritis		
IQWiG Bericht S. 99/ Dossier Modul3A S. 47	<p>Anmerkung durch das IQWiG: <i>„Zunächst leitet der pU die Prävalenz der rheumatoiden Arthritis von 0,5 % bis 0,8 % in der erwachsenen deutschen Bevölkerung aus der Literatur ab.“ (1)</i></p> <p>Anmerkung Janssen-Cilag: Im vorliegenden Dossier wird als Prävalenz der rheumatoiden Arthritis eine Spanne von 0,5% – 0,8% angegeben (2). Die angegebene Obergrenze stellt aus Sicht von Janssen-Cilag einen Wert im mittleren Bereich dar, da weitere Quellen höhere Prävalenz-Obergrenzen ausweisen.</p> <p>Die aktuell gültige Leitlinie spricht von einer Prävalenzspanne zwischen 0,5% und 1,0% (3). Des Weiteren existieren zwei deutsche Kohortenstudien aus den Jahren 1989 und 2009, welche unabhängig voneinander eine Prävalenz von 0,9% erhoben haben (4-6). Bei der aktuelleren Studie handelt es sich um einen in den Jahren 2006 und 2007 durchgeführten bundesweiten Survey des Deutschen Rheuma-Forschungszentrum bei 54.976 Normalpersonen von denen 499</p>	<p>Aus dem Einwand und den Ausführungen ergibt sich für die Nutzenbewertung keine konkrete Änderung.</p> <p>Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zu Grunde gelegt. Die Anzahl der Patienten in der gesamten GKV-Zielpopulation liegt in einer plausiblen Größenordnung. Die Angaben für die einzelnen Fragestellungen sind teilweise nicht nachvollziehbar und mit Unsicherheiten</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten mit rheumatoider Arthritis identifiziert wurden (5). Die Studie von 1989 wurde auf Basis einer Kohorte in Hannover zwischen 1984 und 1988 durchgeführt (4).</p> <p>Eine aktuelle Querschnittsstudie auf Basis von Abrechnungsdaten der Barmer GEK hat für 2013 anhand einer Diagnose gemäß ICD-10 Codes M05 (seropositive chronische Polyarthritits) und M06 (sonstige chronische Polyarthritits) eine auf die deutsche erwachsene Bevölkerung standardisierte Prävalenz zwischen 0,55% und 1,38% je nach Definition der Diagnose der RA berechnet (7).</p> <p>Insgesamt ist die Ermittlung der Prävalenz der rheumatoiden Arthritis mit Unsicherheit behaftet. Während eine Untergrenze übereinstimmend bei etwa 0,5% angesiedelt wird, stimmen Angaben für eine Obergrenze weniger überein. Die derzeit aktuellste Schätzung einer oberen Grenze für Deutschland liegt bei 1,38% (7). Zur Ableitung der Prävalenzspanne sollte daher auch diese obere Grenze der Prävalenz mit aufgenommen werden. Diese aktuelle, auf deutschen Daten basierende Publikation bildet auch im Gesamtbild eine gute Näherung der Spanne ab, da die untere Prävalenzspanne bei 0,55% liegt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die 1-Jahresprävalenz in Deutschland liegt in der Spanne von 0,5% bis 1,38%.</p>	versehen und können daher nicht abschließend bewertet werden.

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2. Ableitung der Zielpopulation und der ungünstigen Prognose		
IQWiG Bericht S. 104/ Dossier Modul3A S. 53ff.	<p>Anmerkung durch das IQWiG:</p> <p><i>„Der pU entnimmt grundsätzlich einen Großteil seiner Werte zur Errechnung der Zielpopulation aus der Kerndokumentation. [...] Es ist daher insgesamt von einer Unsicherheit der Daten auszugehen, nicht zuletzt auch, weil der pU lediglich 1 Datenjahr (2014) betrachtet. Zusätzlich sind die vom pU angegebenen Werte aus der Kerndokumentation der Quelle teilweise nicht zu entnehmen und die Ermittlung dieser wird vom pU nicht erläutert.“</i> (1)</p> <p>Anmerkung Janssen-Cilag:</p> <p>Für die Ermittlung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurde im Nutzendossier von Baricitinib die Kerndokumentation der Regionalen Kooperativen Rheumazentren (Kerndokumentation Rheuma) herangezogen. Diese stellte zum</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zeitpunkt der Dossiereinreichung die bestverfügbare Evidenz dar.</p> <p>Die Kerndokumentation Rheuma schließt jährlich 17.000 konsekutive Patienten mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen von aktuell 15 Einrichtungen ein (8). Dieses Register bietet wertvolle Informationen zur generellen Verteilung von Charakteristika der Patienten mit rheumatoider Arthritis. So finden sich hier z.B. Daten zur Verteilung des Schweregrades der Erkrankung, welche im Dossier von Baricitinib herangezogen werden.</p> <p>Die Ableitung der Anzahl der Zielpopulation über die Kerndokumentation ist in erster Linie dadurch limitiert, dass es über die verfügbare Information in der Kerndokumentation nicht möglich ist, das Therapieversagen der einzelnen Patienten zu prüfen. Die Gesamtkohorte der Kerndokumentation Rheuma schließt z.B. auch gut eingestellte Patienten ein, die sich in einer Erstlinientherapie befinden und von einem Therapiewechsel nicht profitieren können.</p> <p>Einen besseren Überblick bietet eine aktuelle Publikation, welche im April 2017 veröffentlicht wurde (8) und somit zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung von Baricitinib noch nicht zur Verfügung stand. Diese Publikation hat drei epidemiologische Kohorten ausgewertet, welche unterschiedliche Situationen im Therapieverlauf widerspiegeln. Eine der eingeschlossenen Kohorten, das Biologika-Register RABBIT (Rheumatoide Arthritis:</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Beobachtung der Biologika-Therapie), ist für die vorliegende Fragestellung zur Ableitung der Populationsgrößen geeignet. Das Register ist eine nicht-interventionelle, prospektive Kohortenstudie, welche Patienten aus über 350 rheumatologischen Praxen und Kliniken einschließt. Patienten werden eingeschlossen, wenn sie eine cDMARD oder bDMARD-Therapie nach mindestens einem cDMARD-Versagen beginnen (8). Besonders hervorzuheben für die im Dossier behandelte Thematik ist, dass im RABBIT-Register das Therapieversagen abgebildet wird. Dies ist wesentlich für die Ableitung der Anzahl der Patienten in den einzelnen Gruppen A1/A2, A3 und B.</p> <p>Das RABBIT-Register ist aufgrund seiner umfassende Datenerhebung und damit gegebener Repräsentativität sowie der unabhängigen Datenauswertung als geeignetes Register für die Ableitung von Patientenmerkmalen als valide Quelle anzusehen. Dies wurde auch vom G-BA bestätigt (9).</p> <p>Dem RABBIT ist die genaue Anzahl der Patienten mit einem oder mehr als einem cDMARD-Versagen, sowie die Anzahl der Patienten mit einem oder mehr als einem bDMARD-Versagen zu entnehmen. Entsprechend lassen sich präzise die Anteile für die Gruppen A3 (Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren cDMARDs (inkl. MTX) ansprachen und B (Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 oder mehreren bDMARDs</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
	<p>ansprechen) ableiten.</p> <p>Der Anteil für Population A1/A2 (Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit 1 cDMARD (inkl. MTX) mit/ohne ungünstiger Prognose angesprochen haben) kann nur zusammengefasst abgeleitet werden. Es ergeben sich unabhängig von der Differenzierung nach ungünstiger Prognose die folgenden Anteile (9):</p> <p><i>Tabelle 1: Ergebnisse des RABBIT-Registers (9)</i></p> <table border="1" data-bbox="273 858 1131 1114"> <thead> <tr> <th>Sub-population</th> <th>Definition im RABBIT</th> <th>Anzahl (n)</th> <th>Prozent (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A1/A2</td> <td>Nach dem 1. csDMARD-Versagen</td> <td>2127</td> <td>28,9%</td> </tr> <tr> <td>A3</td> <td>Nach dem ≥ 2. csDMARD-Versagen</td> <td>3280</td> <td>44,7%</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Nach dem ≥ 1. bDMARD-Versagen</td> <td>1929</td> <td>26,3%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Für eine genaue Differenzierung der Populationen A1 und A2 ist eine weitere Auswertung nach Prognosefaktoren notwendig.</p> <p>Unterstützend zu den vorliegenden Daten aus der Publikation von Albrecht et al. wurde von Janssen-Cilag eine Analyse von GKV-Routinedaten durchgeführt (10). Die Analyse ist für die Ableitung der Anzahl der Patienten mit ungünstiger Prognose nicht geeignet, stützt aber die Aussagen der Anteile nach Vortherapien</p>	Sub-population	Definition im RABBIT	Anzahl (n)	Prozent (%)	A1/A2	Nach dem 1. csDMARD-Versagen	2127	28,9%	A3	Nach dem ≥ 2 . csDMARD-Versagen	3280	44,7%	B	Nach dem ≥ 1 . bDMARD-Versagen	1929	26,3%	
Sub-population	Definition im RABBIT	Anzahl (n)	Prozent (%)															
A1/A2	Nach dem 1. csDMARD-Versagen	2127	28,9%															
A3	Nach dem ≥ 2 . csDMARD-Versagen	3280	44,7%															
B	Nach dem ≥ 1 . bDMARD-Versagen	1929	26,3%															

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>in der Albrecht Publikation (s. Tabelle 1).</p> <p>Eine detaillierte Beschreibung der Methoden und des Vorgehens der Analyse ist dem Dokument im Anhang zu entnehmen (10). Die durchgeführte Analyse konnte, eine Ableitung nach den Vortherapien vornehmen, anhand welcher eine Einteilung in die Gruppen A1/A2, A3 und B möglich ist. Die Einteilung in diese Subgruppen wurde anhand des letzten Therapiewechsels vorgenommen (s. Beschreibung der Subgruppen in Tabelle 2). Aufgrund geringer alters- und geschlechtsbezogener Unterschiede des in der Analyse vorliegenden Versichertenkollektives und der GKV-Population wurde eine Hochrechnung basierend auf der KM-6-Statistik durchgeführt, welche repräsentativ für die Gesamtbevölkerung ist.</p> <p>Insgesamt wurden 30.754 RA Patienten, die eine Diagnose in den Jahren 2005 bis 2013 erhalten haben, identifiziert. Von diesen Patienten haben 13.429 Patienten mindestens eine Verordnung eines klassischen oder biologischen DMARDs erhalten und wurden somit in die Analyse der Therapieverläufe eingeschlossen. 8.031 Patienten befinden sich noch in der ersten Therapielinie und fallen somit nicht in das zu analysierende Anwendungsgebiet. 2.240 Patienten sind den Subgruppen A1/A2, A3 und B zuzuordnen (s. Tabelle 2):</p> <p><i>Tabelle 2: Ergebnisse der Routinedatenanalyse (10)</i></p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>						
		Beschreibung der Subgruppen	n	%	GKV-Daten	Nach KM-6	
	-	Patienten in Erstbehandlung 7.829 (cDMARD); 180 (bDMARD); 21 (Kombi cDMARDs); 1 (Kombi bDMARDs)	8.031	≠ Zielgruppe			
	A1/ A2	Behandlung mit einem klassischen DMARD (inklusive MTX) und danach Wechsel auf ein anderes klassisches DMARD (als Mono- oder Kombinationstherapie)	471	24,2 %	25,9 % A1/A2	27,5 % A1/A2	
	A1/ A2	Behandlung mit einem klassischen DMARD (inklusive MTX) und Wechsel auf ein biologisches DMARD (als Mono- oder Kombinationstherapie)	34	1,7 %			
	A3	Behandlung mit mehreren (sequentiell oder in Kombination) klassischen DMARDs (inklusive MTX) und Wechsel auf ein biologisches DMARD (mit/ohne MTX)	871		44,7 %	44,1 %	
	B	Behandlung mit einem oder mehreren biologischen DMARDs (inkl. mehrere biologische DMARD-Wechsel; es kann auch der 2. oder 3. Wechsel sein) und Wechsel auf ein biologisches DMARD (mit/ohne MTX)	573		29,4 %	28,4 %	
	<p>Die Differenzierung über Prognosefaktoren war in der Routinedatenanalyse nicht möglich, eine Differenzierung wurde also nur anhand des Wechsels auf ein cDMARD oder bDMARD ausgemacht. Dieses Vorgehen bildet die Empfehlung der Leitlinie nicht ausreichend ab. Daher wurde in der obenstehenden Tabelle 2 Gruppe A1 und A2 zusammengefasst.</p> <p>Insgesamt stützen die aus der GKV-Routinedatenanalyse ermittelten Anteile die Anteile aus der Publikation von Albrecht et al. Es ergeben sich die folgenden Prozentsätze für die Anteile der</p>						

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>												
IQWiG Bericht S. 103	<p>Populationen:</p> <p><i>Tabelle 3: Vergleich Ergebnisse RABBIT und GKV-Routinedatenanalyse</i></p> <table border="1" data-bbox="275 638 1115 928"> <thead> <tr> <th>Subpopulationen</th> <th>RABBIT (8)</th> <th>GKV-Routinedatenanalyse (10)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A1/A2</td> <td>28,9 %</td> <td>27,5 %</td> </tr> <tr> <td>A3</td> <td>44,7 %</td> <td>44,1 %</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>26,3 %</td> <td>28,4 %</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>„Die vom pU angesetzte Spanne für den Anteil der Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren (insbesondere für die Fragestellung 2 sowie im Umkehrschluss der Anteil der Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren für die Fragestellungen 1 und 3) beruht ausschließlich auf dem Anteil der Patienten mit einem positiven Rheumafaktor. Dieses Vorgehen begründet der pU damit, dass für weitere vom G-BA aufgeführte ungünstige Prognosefaktoren keine Daten vorliegen.“ (1)</i></p> <p><i>„Die reine Fokussierung auf den Rheumafaktor ist als Prognosefaktor für die hier gewünschte Kategorisierung der Patienten nicht als ausreichend einzuschätzen, wie bereits vom pU selbst diskutiert.“ (1)</i></p>	Subpopulationen	RABBIT (8)	GKV-Routinedatenanalyse (10)	A1/A2	28,9 %	27,5 %	A3	44,7 %	44,1 %	B	26,3 %	28,4 %	
Subpopulationen	RABBIT (8)	GKV-Routinedatenanalyse (10)												
A1/A2	28,9 %	27,5 %												
A3	44,7 %	44,1 %												
B	26,3 %	28,4 %												

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für die Definition des Vorliegens einer ungünstigen Prognose sind die folgenden Prognosefaktoren zu beachten:</p> <ul style="list-style-type: none">• Nachweis von Autoantikörpern (z. B. Rheumafaktoren (RF), hohe Spiegel von Antikörpern gegen citrullinierte Peptid-Antigene (ACPA)),• hohe Krankheitsaktivität (nachgewiesen durch DAS bzw. DAS28-Bewertungssystem),• geschwollene Gelenke,• Parameter der Akute-Phase-Reaktion wie z. B. C-reaktives Protein (CRP), Erythrozytensedimentationsrate (ESR),• frühes Auftreten von Gelenkerosionen“ (1). <p>Die bereits zitierte Publikation von Albrecht et al. hat sich auch explizit mit dem Vorliegen prognostischer Faktoren beschäftigt. Die Autoren haben aus den drei eingeschlossenen Kohorten prognostisch ungünstige Faktoren mit folgenden Schwellenwerten ermittelt, die gut übereinstimmend mit den oben aufgeführten sind:</p> <ul style="list-style-type: none">• ACPA und/oder RF positiv,• Hohe Krankheitsaktivität (DAS28>5,1),	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Hohe Anzahl geschwollener Gelenke (SJC≥4), • Hohe Entzündungsmarker (BSG >50 mm/h, CRP >30 mg/l), • Funktionseinschränkungen nach dem Funktionsfragebogen Hannover (FFbH < 70), • Erosive Veränderungen (8). <p>Es sollten mindestens zwei der Faktoren erfüllt sein, um eine ungünstige Prognose abzuleiten (11, 12).</p> <p>Für die Differenzierung der Anzahl der Patienten in Population A1 und A2 ist es essentiell die Prognosefaktoren zu betrachten, da für diese Population das Vorliegen der prognostisch ungünstigen Faktoren ausschlaggebend für die weitere Therapieentscheidung ist. Dies wird durch die o.a. Publikation von Albrecht et al. berücksichtigt, da dort im Rahmen der Auswertung aus dem RABBIT-Register das Vorliegen der Prognosefaktoren abhängig von dem Versagen der Vortherapie dargestellt ist (s. Albrecht 2017, Tab. 4 (8)). Die folgende Tabelle 4 veranschaulicht die durchgeführte Berechnung zur Ermittlung des Anteils von Patienten mit ungünstiger Prognose nach dem ersten cDMARD-Versagen. Die hier aufgeführte Tabelle 4 ist an Tabelle 4 aus der Publikation von Albrecht et al. (8) orientiert und enthält die für die Kalkulation notwendigen Informationen. Damit ein Patient als</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<p>Patient mit ungünstiger Prognose eingeschlossen wurde, mussten mindestens zwei ungünstige Prognosefaktoren vorliegen.</p> <p>Da sich die vier Faktoren, welche rechts in der Tabelle stehen (SJC, BSG, Erosionen & FFbH), jeweils auf die Patienten mit einem entsprechenden DAS28-Wert beziehen, können diese nicht kumulativ einbezogen werden. Daher wurde von diesen Faktoren für die vorliegende Kalkulation je Zeile nur der Faktor mit dem höchsten Prozentwert einbezogen, um den höchsten ermittelbaren Anteil zu erfassen. Das Ergebnis dieser Berechnung ist daher eine Unterschätzung des wahren Anteils von Patienten mit ungünstiger Prognose nach dem ersten cDMARD-Versagen, ist aber die einzige datengestützte valide Annäherung an den wahren Anteil, die aus bisher publizierter Literatur zu entnehmen ist.</p> <p><i>Tabelle 4: Berechnung des Anteils von Patienten mit ungünstiger Prognose nach dem ersten cDMARD-Versagen (eigene Darstellung in Anlehnung an Albrecht et al. 2017 (8))</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="6">Anzahl der Patienten mit jeweiligem ungünstigem Prognosefaktor:</th> <th></th> </tr> <tr> <th>Wechsel nach 1. cDMARD Versagen auf:</th> <th>ACPA/RF</th> <th>DAS28</th> <th>SJC ≥ 4</th> <th>BSG¹ > 50 mm/h</th> <th>Erosionen</th> <th>FFbH < 70</th> <th>GESAMT mit Ung. Progn.²</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>cDMAR</td> <td>Negativ</td> <td>≤5,1: 489 (74,6%)</td> <td colspan="4">Prozentzahlen hier nicht relevant*</td> <td>0%#</td> </tr> </tbody> </table>		Anzahl der Patienten mit jeweiligem ungünstigem Prognosefaktor:							Wechsel nach 1. cDMARD Versagen auf:	ACPA/RF	DAS28	SJC ≥ 4	BSG ¹ > 50 mm/h	Erosionen	FFbH < 70	GESAMT mit Ung. Progn. ²	cDMAR	Negativ	≤5,1: 489 (74,6%)	Prozentzahlen hier nicht relevant*				0%#	
	Anzahl der Patienten mit jeweiligem ungünstigem Prognosefaktor:																									
Wechsel nach 1. cDMARD Versagen auf:	ACPA/RF	DAS28	SJC ≥ 4	BSG ¹ > 50 mm/h	Erosionen	FFbH < 70	GESAMT mit Ung. Progn. ²																			
cDMAR	Negativ	≤5,1: 489 (74,6%)	Prozentzahlen hier nicht relevant*				0%#																			

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																			
	<table border="1"> <tr> <td rowspan="4" style="vertical-align: top;">D n=1720 (80,9%)</td> <td style="vertical-align: top;">: 691 (40,2%)</td> <td>>5,1: 166 (25,3%)</td> <td>81,90%</td> <td>22,00%</td> <td>16,00%</td> <td>62,00%</td> <td>6,74%</td> </tr> <tr> <td rowspan="3" style="vertical-align: top;">Positiv: 1026 (59,7%)</td> <td><3,2: 170 (17,4%)</td> <td>8,20%</td> <td>0,60%</td> <td>29,10%</td> <td>17,80%</td> <td>2,45%</td> </tr> <tr> <td>3,2–5,1: 504 (51,5%)</td> <td>35,30%</td> <td>10,90%</td> <td>29,10%</td> <td>34,10%</td> <td>8,78%</td> </tr> <tr> <td>>5,1: 304 (31,1%)</td> <td>87,20%</td> <td>33,60%</td> <td>37,70%</td> <td>55,90%</td> <td>15,02%</td> </tr> <tr> <td rowspan="5" style="vertical-align: top;">bDMAR D n=407 (19,1%)</td> <td rowspan="2" style="vertical-align: top;">Negativ : 92 (22,6%)</td> <td>≤5,1: 58 (63,7%)</td> <td colspan="4">Prozentzahlen hier nicht relevant*</td> <td>0%#</td> </tr> <tr> <td>>5,1: 33 (36,3%)</td> <td>78,80%</td> <td>16,70%</td> <td>43,80%</td> <td>62,50%</td> <td>1,23%</td> </tr> <tr> <td rowspan="3" style="vertical-align: top;">Positiv: 312 (76,7%)</td> <td><3,2: 26 (8,5%)</td> <td>15,40%</td> <td>0%</td> <td>57,70%</td> <td>8,00%</td> <td>0,72%</td> </tr> <tr> <td>3,2–5,1: 116 (37,8%)</td> <td>48,30%</td> <td>8,30%</td> <td>48,20%</td> <td>38,80%</td> <td>2,67%</td> </tr> <tr> <td>>5,1: 165 (53,7%)</td> <td>85,50%</td> <td>35,00%</td> <td>47,80%</td> <td>62,60%</td> <td>7,87%</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Summe Patienten mit min. 2 ungünstigen Prognosefaktoren:</td> <td>45%</td> </tr> </table>	D n=1720 (80,9%)	: 691 (40,2%)	>5,1: 166 (25,3%)	81,90%	22,00%	16,00%	62,00%	6,74%	Positiv: 1026 (59,7%)	<3,2: 170 (17,4%)	8,20%	0,60%	29,10%	17,80%	2,45%	3,2–5,1: 504 (51,5%)	35,30%	10,90%	29,10%	34,10%	8,78%	>5,1: 304 (31,1%)	87,20%	33,60%	37,70%	55,90%	15,02%	bDMAR D n=407 (19,1%)	Negativ : 92 (22,6%)	≤5,1: 58 (63,7%)	Prozentzahlen hier nicht relevant*				0%#	>5,1: 33 (36,3%)	78,80%	16,70%	43,80%	62,50%	1,23%	Positiv: 312 (76,7%)	<3,2: 26 (8,5%)	15,40%	0%	57,70%	8,00%	0,72%	3,2–5,1: 116 (37,8%)	48,30%	8,30%	48,20%	38,80%	2,67%	>5,1: 165 (53,7%)	85,50%	35,00%	47,80%	62,60%	7,87%	Summe Patienten mit min. 2 ungünstigen Prognosefaktoren:						45%	
D n=1720 (80,9%)	: 691 (40,2%)		>5,1: 166 (25,3%)	81,90%	22,00%	16,00%	62,00%	6,74%																																																													
	Positiv: 1026 (59,7%)		<3,2: 170 (17,4%)	8,20%	0,60%	29,10%	17,80%	2,45%																																																													
			3,2–5,1: 504 (51,5%)	35,30%	10,90%	29,10%	34,10%	8,78%																																																													
		>5,1: 304 (31,1%)	87,20%	33,60%	37,70%	55,90%	15,02%																																																														
bDMAR D n=407 (19,1%)	Negativ : 92 (22,6%)	≤5,1: 58 (63,7%)	Prozentzahlen hier nicht relevant*				0%#																																																														
		>5,1: 33 (36,3%)	78,80%	16,70%	43,80%	62,50%	1,23%																																																														
	Positiv: 312 (76,7%)	<3,2: 26 (8,5%)	15,40%	0%	57,70%	8,00%	0,72%																																																														
		3,2–5,1: 116 (37,8%)	48,30%	8,30%	48,20%	38,80%	2,67%																																																														
		>5,1: 165 (53,7%)	85,50%	35,00%	47,80%	62,60%	7,87%																																																														
Summe Patienten mit min. 2 ungünstigen Prognosefaktoren:						45%																																																															
<p><u>Legende:</u></p> <p>die grauhinterlegten Prozente beinhalten die Zahlen, welche für die Berechnung (pro Zeile) der ungünstigen Prognose (%) herangezogen worden sind</p> <p>¹ Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) gleichzusetzen mit Erythrozytensedimentationsrate (ESR)</p> <p>² eine ungünstige Prognose wird hier definiert als das Auftreten von mindestens 2 der 6 aufgeführten Kriterien bei einem Patienten</p> <p>* diese Zahlen haben keinen Einfluss auf die Berechnung der Patienten mit einer ungünstigen Prognose, da nicht abgeleitet werden kann, ob und bei wievielen der Patienten min. 2 dieser Faktoren aufgetreten sind. Daher werden für die vereinfachte Darstellung nicht aufgeführt.</p> <p># diese Zeilen werden mit 0% angenommen, da keine Berechnung möglich ist. Dies ist aufgrund der Umstände, dass aus den letzten 4 Kategorien nicht ersichtlich ist, ob und wieviele Patienten min. 2 dieser Faktoren hatten (siehe *).</p>																																																																					

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
	<p>Insgesamt lässt sich mittels dieser Berechnung für die Patienten in der zusammengefassten Population A1/A2 ableiten, dass bei mindestens 45% der Patienten nach dem 1.cDMARD-Versagen ungünstige Prognosefaktoren vorliegen und somit mindestens 45% der Patienten auf Population A2 entfallen. Obwohl dieser Wert mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Unterschätzung darstellt, wird dieser für die folgenden Berechnungen der Anteile in der GKV-Zielpopulation konservativ angenommen.</p> <p>Es ergibt sich aus den in der Publikation von Albrecht et al. veröffentlichten Daten aus dem RABBIT-Register (8) und der beschriebenen Kalkulation der ungünstigen Prognose die folgende Verteilung der Zielpopulation:</p> <p><i>Tabelle 3: Kalkulierte Anteile der vier Subpopulationen auf Grundlage des RABBIT (8)</i></p> <table border="1" data-bbox="273 1034 1131 1331"> <thead> <tr> <th>Subpopulation</th> <th>Definition im RABBIT (Albrecht et al. 2017)</th> <th>Anzahl (n)</th> <th>Prozent (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A1</td> <td rowspan="2">Nach dem 1. csDMARD-Versagen</td> <td rowspan="2">2127^{1,2}</td> <td>≤ 15,9 %¹</td> </tr> <tr> <td>A2</td> <td>≥ 13 %²</td> </tr> <tr> <td>A3</td> <td>Nach dem ≥ 2. csDMARD-Versagen</td> <td>3280</td> <td>44,7%</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Nach dem ≥ 1. bDMARD-Versagen</td> <td>1929</td> <td>26,3%</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ max. 55% der Population „nach dem 1. cDMARD-Versagen“ entfällt auf Population A1</p>	Subpopulation	Definition im RABBIT (Albrecht et al. 2017)	Anzahl (n)	Prozent (%)	A1	Nach dem 1. csDMARD-Versagen	2127 ^{1,2}	≤ 15,9 % ¹	A2	≥ 13 % ²	A3	Nach dem ≥ 2. csDMARD-Versagen	3280	44,7%	B	Nach dem ≥ 1. bDMARD-Versagen	1929	26,3%	
Subpopulation	Definition im RABBIT (Albrecht et al. 2017)	Anzahl (n)	Prozent (%)																	
A1	Nach dem 1. csDMARD-Versagen	2127 ^{1,2}	≤ 15,9 % ¹																	
A2			≥ 13 % ²																	
A3	Nach dem ≥ 2. csDMARD-Versagen	3280	44,7%																	
B	Nach dem ≥ 1. bDMARD-Versagen	1929	26,3%																	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Bericht S. 103	<p>² min. 45% der Population „nach dem 1. cDMARD-Versagen“ entfällt auf Population A2</p> <p>Diese Anteile können auf die GKV-Zielpopulation übertragen werden, welche von IQWiG berechnet und als plausibel eingestuft wird:</p> <p><i>„Die Anzahl der Patienten in der gesamten GKV-Zielpopulation liegt in einer plausiblen Größenordnung. Aufgrund der aufgeführten Punkte sind die Angaben für die einzelnen Fragestellungen teilweise nicht nachvollziehbar und mit Unsicherheiten versehen und können daher nicht abschließend bewertet werden.“ (1)</i></p> <p>Über das RABBIT-Register lässt sich keine Ableitung auf die gesamte GKV-Zielpopulation machen. Das IQWiG hat aus den im Dossier dargelegten Zahlen eine GKV-Zielpopulation von 87.293 – 184.471 berechnet, welche vom IQWiG als plausible Größenordnung eingestuft wird. Aus diesen Gründen schlägt Janssen-Cilag vor, die Anteile aus dem RABBIT-Register auf diese GKV-Zielpopulation zu übertragen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Laut IQWiG liegt die GKV-Zielpopulation von 87.293 –184.471 in einer plausiblen Größenordnung. Diese verteilt sich unter Berücksichtigung der Ergebnisse von Albrecht et al. zu 15,9% auf Subpopulation A1 (13.880 – 29.331), zu 13% auf Subpopulation A2 (11.348 – 23.981), zu 44,7% auf Subpopulation A3 (39.020 –</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	82.459) und zu 26,3% auf Subpopulation B (22.958 – 48.516).	
3. Definition und Anwendung von Prognosefaktoren in Population A3		
IQWiG- Bericht S.103	<p>Anmerkung durch das IQWiG</p> <p><i>„Die vom pU angesetzte Spanne für den Anteil der Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren (insbesondere für die Fragestellung 2 sowie im Umkehrschluss der Anteil der Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren für die Fragestellungen 1 und 3) beruht ausschließlich auf dem Anteil der Patienten mit einem positiven Rheumafaktor“. (1)</i></p> <p>Anmerkung Janssen-Cilag</p> <p>Janssen-Cilag ist der Auffassung, dass lediglich bei der Ableitung von Population A2 ungünstige Prognosekriterien vorliegen müssen. Das Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren ist allein für die Fragestellung A1 und A2 von Bedeutung, da in Abhängigkeit der Faktoren entweder eine weitere cDMARD oder eine bDMARD Therapie gegeben wird.</p>	Auch die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Bei der Ableitung der Anzahl der Patienten in Subpopulation A3 ist keine Quantifizierung der Patienten mit bzw. ohne ungünstige Prognosefaktoren notwendig.</p>	
4. Einbeziehung der Gesamtpopulation		
IQWiG Bewertung Seite 15 Seite 97	<p>Anmerkung durch das IQWiG:</p> <p><i>"Für die Fragestellungen 2 und 3 werden ausschließlich die Ergebnisse der jeweils relevanten Teilpopulation dargestellt und für die Nutzenbewertung herangezogen. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab. Der pU präsentiert zusätzlich die Ergebnisse der modifizierten Intention-to-treat-Population (mITT-Population) und leitet bei fehlender Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Teilpopulationen auf Endpunktebene den Zusatznutzen auf Basis der mITT-Population ab. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.9.2.8.2)"</i></p> <p><i>„Für die Fragestellungen 2 und 3 bestünde aus Sicht des pU aufgrund der Leitlinienempfehlungen und der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA die Notwendigkeit, für den Nachweis des Zusatznutzens von Baricitinib die gesamte Population (mITT-Population) der Studie</i></p>	<p>Aus dem Einwand und den Ausführungen ergibt sich für die Nutzenbewertung keine Änderung.</p> <p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.</p> <p>Die Population im vorliegenden Anwendungsgebiet ist wegen verschiedener Therapiesituationen zu unterteilen in</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren²

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>JADV heranzuziehen. Hierzu führt der pU aus, dass Heterogenitätstests zwischen den relevanten Teilpopulationen keine Heterogenität zeigten und er daher davon ausgehe, dass die über die gesamte Studienpopulation zu beobachtenden Effekte auch auf die verschiedenen Subpopulationen übertragbar seien. Dem pU zufolge könnten demnach die Ergebnisse der mITT-Population herangezogen werden, um den Zusatznutzen von Baricitinib abzuleiten. Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Heterogenitätstests zwischen den relevanten Teilpopulationen (die in ihrer Gesamtheit wiederum nur einen Teil der mITT-Population umfassen) erlauben keine Beurteilung, ob für die Fragestellungen 2 und 3 jeweils die mITT-Population zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden kann. Die mITT-Population umfasst außerdem Patienten, die entgegen der Empfehlung gemäß EPAR zu Baricitinib [7] während der Studie zusätzlich zu MTX mit mindestens einem weiteren cDMARD behandelt wurden und die daher – auch vom pU – in keine der beiden relevanten Teilpopulationen eingeschlossen wurden. Aus diesen Gründen wird für die vorliegende Nutzenbewertung für die Fragestellungen 2 und 3 die jeweils relevante Teilpopulation zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.“ (1)</i></p> <p>Anmerkung Janssen-Cilag:</p> <p>Das IQWiG bemängelt, dass die mITT in ihrer Gesamtheit mehr Patienten als nur die für die zur Bewertung stehenden</p>	<p>vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat) ansprechen oder diese nicht vertragen haben.</p> <ul style="list-style-type: none"> - bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist. - Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben. <p>Eine Abweichung gegenüber der ursprünglichen Unterteilung in zwei Gruppen wird im Nachgang zur mündlichen Anhörung vor dem Hintergrund der vergleichbaren Krankheitsschwere, gestützt auch durch die Ausführungen der Fachgesellschaften zur Vergleichbarkeit der Therapiesituation der Patienten zu Beginn einer erstmaligen bDMARD-Therapie, als gerechtfertigt angesehen. Darüber hinaus ist eine validere Aussage bezüglich des Sicherheitsprofils von Baricitinib auf Grundlage einer größeren Patientenzahl möglich.</p> <p>Für bDMARD-naive Patienten, welche erstmalig für ein biotechnologisches DMARD in Frage kommen, wird eine Gesamtbetrachtung durchgeführt. Auch wenn die beiden</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fragestellung umfasst und diese darüber hinaus u.a. auch entgegen der EPAR Empfehlungen therapiert wurden. Damit sind Patienten in der mITT enthalten, die nicht fachinformationskonform behandelt wurden. Dieser Einwand wird von Janssen-Cilag als nachvollziehbar angesehen.</p> <p>Im Umkehrschluss ist daher bei Vorliegen einer geeigneten Gesamtpopulation, die ausschließlich die zur Bewertung stehenden fachinformationskonform behandelten Populationen der Fragestellungen 2 und 3 umfasst (in-label zu Baseline), bei fehlender Heterogenität die Auswertung dieser Gesamtpopulation heranzuziehen. Diese Vorgehensweise ist insbesondere dann adäquat, wenn beide Fragestellungen in einer klinischen Studie abgedeckt sind und hierbei durch das Heranziehen der Gesamtpopulation mit einer höheren Power eine erhöhte Aussagesicherheit erzielt werden kann.</p> <p>Das Heranziehen der Ergebnisse einzelner Teilpopulationen wäre nur im Falle einer Effektmodifikation erforderlich. Ansonsten sollten bei fehlender Heterogenität die Ergebnisse der Gesamtpopulation Berücksichtigung finden, was konsistent ist zum IQWiG Methodenpapier (vgl. Abschnitt 9.3.10 Subgruppenanalysen, S.195).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>ursprünglichen Teilpopulationen aufgrund von Vortherapie und Krankheitsverlauf unterschiedlich sind, sind sie mit Beginn der bDMARD-Therapie aus klinischer Perspektive vergleichbar. Dies ermöglicht auch eine validere Aussage zum Sicherheitsprofil, da die Auswertungen auf einer größeren Patientenzahl basieren.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Bei fehlender Heterogenität und sauberer Definition der Gesamtpopulation sind die Ergebnisse dieser Gesamtpopulation heranzuziehen. Es sollte nicht per se auf Basis der Ergebnisse für die Teilpopulationen das Ergebnis abgeleitet werden.	

Literaturverzeichnis

1. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 521 - Baricitinib (Rheumatoide Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2017 [cited 2017 03.07.2017]. Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/284/#tab/nutzenbewertung>.**
2. **Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Baricitinib (Olumiant®) - Modul 3 A 2017 [cited 2017 03.07.2017]. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1843/2017-03-30_Modul3A_Baricitinib.pdf.**
3. **Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie. Interdisziplinäre Leitlinie Management der frühen rheumatoiden Arthritis (Stand 08/2011) 2011. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-002I_S3_Management_fruhe_rheumatoide_Arthritis_2011-abgelaufen.pdf.**
4. **Wasmus A, Kindel P, Mattussek S, Raspe HH. Activity and severity of rheumatoid arthritis in Hannover/FRG and in one regional referral center. Scandinavian journal of rheumatology Supplement. 1989;79:33-44. PubMed PMID: 2595338.**
5. **Westhoff G, Schneider M, Raspe H, Zeidler H, Runge C, Volmer T, et al. Advance and unmet need of health care for patients with rheumatoid arthritis in the German population--results from the German Rheumatoid Arthritis Population Survey (GRAPS). Rheumatology. 2009 Jun;48(6):650-7. PubMed PMID: 19321515.**
6. **Zink A. [Healthcare research in rheumatology. Current state]. Z Rheumatol. 2014 Mar;73(2):115-22. PubMed PMID: 24549920. Versorgungsforschung in der Rheumatologie. Aktueller Stand.**
7. **Hense S, Luque Ramos A, Callhoff J, Albrecht K, Zink A, Hoffmann F. [Prevalence of rheumatoid arthritis in Germany based on health insurance data : Regional differences and first results of the PROCLAIR study]. Z Rheumatol. 2016 Oct;75(8):819-27. PubMed PMID: 27120440. Prävalenz der rheumatoiden Arthritis in Deutschland auf Basis von Kassendaten : Regionale Unterschiede und erste Ergebnisse der PROCLAIR-Studie.**
8. **Albrecht K, Richter A, Meissner Y, Huscher D, Baganz L, Thiele K, et al. Wie häufig sind prognostisch ungünstige Faktoren bei Patienten mit rheumatoider Arthritis? Eine Abschätzung anhand von 3 epidemiologischen Kohorten. Z Rheumatol. 2017;76(5):434–42.**
9. **Jantschak F. Die mögliche Rolle von Registerdaten in der Frühen Nutzenbewertung - Registerdaten in der Zulassung und im AMNOG-Prozess 28. Juni 2017, Berlin. Gemeinsamer Bundesausschuss, 2017.**
10. **Bures D, Friedel H. Versorgungsstudie über rheumatoide Arthritis in der Gesetzlichen Krankenversicherung für 2014 - Analyse von Leistungsdaten eines Kollektivs von BKK-Versicherten. Essen: Team Gesundheit - Gesellschaft für Gesundheitsmanagement mbH, 2017.**
11. **Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie. Handlungsempfehlungen zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis 2012: adaptierte EULAR Empfehlungen und aktualisierter Therapiealgorithmus (Stand 07/2012) 2012. Available from: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-004I_S1_Medikamentose_Therapie_rheumatoide_Arthritis_2012-abgelaufen.pdf.**
12. **Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Annals of the rheumatic diseases. 2017 Jun;76(6):960-77. PubMed PMID: 28264816.**

5.10 Stellungnahme: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie

Datum	21.07.2017
Stellungnahme zu	Baricitinib
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Stellungnahme (samt Literaturverzeichnis) ist in einem eigenen Text beigefügt, da es sich im Wesentlichen um methodische Anmerkungen handelt.</p>	<p>Zur Studienauswahl und zur Analyse von Teilpopulationen Basis der Nutzenbewertung ist die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte 52-wöchige randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudie JADV. Dabei handelt es sich um eine multizentrische, aktiv kontrollierte, dreiarmlige Phase-III Studie zum Vergleich von Baricitinib in Kombination mit MTX mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab in Kombination mit MTX bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die ein unzureichendes Ansprechen gegenüber MTX gezeigt haben und zuvor keine Therapie mit bDMARDs erhalten hatten. Bei allen Patienten lagen ungünstige Prognosefaktoren vor. Insgesamt wurden 1307 Patienten randomisiert, nach Region und Gelenkerosionsstatus stratifiziert und einer Behandlung mit Baricitinib+MTX (n=488) oder Adalimumab+MTX (n=330) oder Placebo+MTX (n=489) zugewiesen. Der Placebo+MTX-Arm ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant. Die Studiendauer betrug 52 Wochen. Baricitinib wurde fachinformationskonform 1-mal täglich oral verabreicht, Adalimumab wurde zulassungsgemäß alle 2 Wochen als subkutane Injektion verabreicht. Sowohl im Interventionsarm als auch im Vergleichsarm erfolgte jeweils eine subkutane Placebo-Injektion bzw. eine orale Placebogabe. In beiden Armen wurde die individuelle stabile MTX-Dosis der letzten 8 Wochen vor</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studieneinschluss fortgeführt.</p> <p>Es handelt sich bei allen eingeschlossenen Patienten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses um Patienten, welche erstmalig für ein biotechnologisches DMARD in Frage kommen. Auch wenn diese beiden Teilpopulationen aufgrund von Vortherapie und Krankheitsverlauf unterschiedlich sind, sind sie mit Beginn der bDMARD-Therapie aus klinischer Perspektive vergleichbar. Zwischen den beiden ursprünglichen Teilpopulationen konnte keine Effektmodifikation identifiziert werden, so dass die beiden Teilpopulationen in Bezug auf die patientenrelevanten Endpunkte als vergleichbar zu betrachten sind.</p> <p>Eine Abweichung gegenüber der ursprünglichen Unterteilung in zwei Gruppen wird im Nachgang zur mündlichen Anhörung vor dem Hintergrund der vergleichbaren Krankheitsschwere, gestützt auch durch die Ausführungen der Fachgesellschaften zur Vergleichbarkeit der Therapiesituation der Patienten zu Beginn einer erstmaligen bDMARD-Therapie, als gerechtfertigt angesehen. Darüber hinaus ist eine validere Aussage bezüglich des Sicherheitsprofils von Baricitinib auf Grundlage einer größeren Patientenzahl möglich.</p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie ist die ACR20-Response zu Woche 12 und als sekundäre Endpunkte wurden die Remission (SDAI \leq 3,3), Krankheitsaktivität (DAS28-hsCRP \leq 3,2), Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen zu Woche</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>24 und zu Woche 52 erfasst.</p> <p>Da es sich bei der rheumatoiden Arthritis um eine chronische Erkrankung mit Langzeittherapie handelt, wurde für die vorliegende Bewertung der Datenschnitt zu Woche 52 abgebildet und herangezogen.</p>
	<p>Die weiteren Ausführungen der Fachgesellschaft werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.</p> <p>Die Population im vorliegenden Anwendungsgebiet ist wegen verschiedener Therapiesituationen zu unterteilen in</p> <ul style="list-style-type: none">- Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren² vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat) ansprachen oder diese nicht vertragen haben.- bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist.- Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mit einem oder mehreren bDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat in seinem Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis die Ergebnisse der Studie JADV (RA-BEAM) vorgelegt. In der JADV-Studie wurden für die Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer rheumatoider Arthritis relevante Therapieziele untersucht und die Studie ist daher grundsätzlich für eine Bewertung des Zusatznutzens von Baricitinib bei Patienten mit rheumatoider Arthritis geeignet. In dieser Studie wurden ausschließlich Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren sowie Patienten, welche mit einem oder mehreren cDMARDs vorbehandelt wurden, eingeschlossen. Somit kommen alle Patienten der JADV-Studie für eine erstmalige Biologika-Therapie in Frage (Patientengruppe b). Die Patientenkollektive „Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren², die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben“ sowie „Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprechen oder diese nicht vertragen haben“ unterscheiden sich aufgrund ihrer Vortherapie und dem bisherigen Krankheitsverlauf. Zum Zeitpunkt der Entscheidung für eine bDMARD-Therapie sind die Patienten jedoch in einer klinisch vergleichbaren (bDMARD-naiven) Therapiesituation und auf Ebene des Therapieziels als vergleichbar zu bewerten. Dies</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>rechtfertigt, dass in der vorliegenden Nutzenbewertung, abweichend von den in der Beratung benannten Teilpopulationen, die Gesamtstudienpopulation der JADV-Studie zur Nutzenbewertung herangezogen wird. Darüber hinaus ist die Beurteilung des Sicherheitsprofils eines neuartigen Wirkprinzips der JAK-Inhibition auf Grundlage einer größeren Population möglich.</p> <p>Eine Abweichung gegenüber der ursprünglichen Unterteilung in zwei Gruppen wird im Nachgang zur mündlichen Anhörung vor dem Hintergrund der vergleichbaren Krankheitsschwere, gestützt auch durch die Ausführungen der Fachgesellschaften zur Vergleichbarkeit der Therapiesituation der Patienten zu Beginn einer erstmaligen bDMARD-Therapie, als gerechtfertigt angesehen. Darüber hinaus ist eine validere Aussage bezüglich des Sicherheitsprofils von Baricitinib auf Grundlage einer größeren Patientenzahl möglich.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Ungeachtet der zahlreichen Fortschritte in der medikamentösen Therapie von Patienten mit rheumatoiden Arthritis (RA) besteht weiterhin ein großer Bedarf an Substanzen mit neuem Wirkansatz, da nach bisher vorliegenden Erfahrungen mit den vorhandenen konventionellen synthetischen DMARDs (csDMARD) und biologischen DMARDs (bDMARD) nicht alle Patienten auf Dauer effektiv und vor allem anhaltend gut behandelbar sind. Die seit kurzem in Deutschland/Europa zugelassenen JAK-Inhibitoren Baricitinib und Tofacitinib verkörpern einen innovativen Wirkansatz. Damit ist die Hoffnung verbunden, bei einer insgesamt größeren Anzahl von Patienten als bisher klinisch relevante Therapieziele wie anhaltende Remission zu erreichen. Dies wird in der klinischen Anwendung herauszuarbeiten sein, da spezifische Prädiktoren für ein Ansprechen auch bei diesen neuen Substanzen nicht vorliegen.

Im Rahmen des Arzneimittelneuordnungsgesetzes liegt jetzt eine Nutzenbewertung für Baricitinib - Rheumatoide Arthritis (IQWiG-Berichte Nr. 521, Lit 1) vor, deren Schlussfolgerungen aus Sicht der Fachgesellschaft methodische Mängel aufweisen. **Die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie regt eine sorgfältige Überprüfung folgender Punkte der Dossierbewertung an:**

1. **Studienauswahl:** Ziel war die Bewertung des Zusatznutzens von Baricitinib im Vergleich zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer RA, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Der G-BA hat in seiner Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zwischen vier Patientengruppen unterschieden, wovon für zwei in dem Bericht Ergebnisse vorgelegt werden. Eine Folge der Festlegungen der zu untersuchenden Fragestellungen war, dass am Ende nur eine klinische Prüfung (2) und von diesem RCT auch nur zwei der drei Behandlungsarme die Einschlusskriterien der Beurteilung durch das IQWiG erfüllen. Das bedeutet, dass aus vier großen Zulassungsstudien mit mehr als 3.000 behandelten Patienten, nur ein Ausschnitt von 690 Patienten ("relevante Teilpopulationen") berücksichtigt wurde. Diese Reduktion schränkt die Bewertung der Wirksamkeit oder des Nutzens so ein, dass eine Verallgemeinerung auf andere Therapieoptionen nicht möglich ist. Bedingt durch die Studienauswahl wird die Bewertung eines möglichen

Schadens durch die möglichen Fehler a) schwerwiegende unerwünschte Ereignisse übersehen zu haben b) zufällige Unterschiede in Subgruppen von Patienten überinterpretiert zu haben sehr stark eingeschränkt. Wir können nicht nachvollziehen, wieso methodische Standards von Meta-Analysen, die eine Einbeziehung aller RCTs insbesondere in die Bewertung eines möglichen Schadens fordern, nicht zur Anwendung kamen.

2. Analyse von Teilpopulationen ohne Berücksichtigung der Gesamtpopulation der RCTs (3). Wenn eine Subgruppenanalyse durchgeführt wird, ist die erste zentrale Frage, ob die Ergebnisse innerhalb der Subgruppen von den Gesamtergebnissen abweichen. Dies sollte mittels eines Interaktionstests festgestellt werden (4, 5). Wenn dieser Test keine signifikanten Interaktionen zeigt, sollten Interpretationen primär auf der Basis der Gesamtpopulation erfolgen. Wenn man dies - wie im vorliegendem Fall geschehen - nicht überprüft, muss man darlegen, welche für die Bewertung relevanten Ergebnisse durch die vorgenommene Reduktion der Fallzahlen und damit verbundene Reduktion der Power der Analyse nicht signifikant geworden sind und die Bewertung geändert haben.

3. Nichtberücksichtigung des multiplen Testproblems. Durch die Vielzahl der durchgeführten Tests ergibt sich nach Bonferroni eine hohe Wahrscheinlichkeit dafür, dass zufällige Unterschiede signifikante Ergebnisse liefern. Es gibt zwar Methoden die „false positive discovery rate“ zu kontrollieren, diese Methoden sind hier jedoch nicht anwendbar, da sie die Power, Unterschiede zu entdecken, in die Nähe von Null drücken würden. Auch die Autoren des IQWiG haben deshalb korrekterweise darauf verzichtet. In der Bewertung sollte das Problem zufällig falsch positiver Ergebnisse jedoch einbezogen werden (vgl. Punkt 5).

4. Art der Analyse von (schweren) unerwünschten Ereignissen (UEs und SUEs). Diese für die Bewertung der Sicherheit von Medikamenten kritischen Zahlen werden in Prozent der Patienten angegeben und verglichen. Dieses Vorgehen lässt die Beobachtungszeit, die pro Patient zur Verfügung stand, innerhalb derer UEs/SUEs auftreten konnten, außer Acht. Es liefert damit außer für (S)UEs, die zwingend unmittelbar nach Erstapplikation auftreten, in der Regel eine verzerrte Schätzung von möglichen Sicherheits-relevanten Ereignissen.

5. Aus den Einwänden 1-4 leitet sich direkt der Einwand Nr. 5 ab: Die Feststellung eines Schadens von Baricitinib aufgrund einer erhöhten SUE Rate ist so nicht nachvollziehbar. In der von P.Taylor et al. publizierten Studie wurden bis Woche 52 in der mit Baricitinib behandelten ITT-Population 38 SUE und in der Adalimumab-Gruppe 13 SUE beobachtet: Auf Prozentebene gibt es hier tatsächlich einen signifikanten Unterschied. Berücksichtigt man demgegenüber, dass die mittlere Beobachtungszeit pro Patient in der Adalimumab Gruppe geringer war als diejenige in der Baricitinib Gruppe, wird der Unterschied nicht signifikant. In die Teilstichprobe zu Fragestellung 2 wurden 50% der mit Baricitinib und 46% der mit Adalimumab behandelten Patienten eingeschlossen. Etwa anteilsgemäß wurden etwa die Hälfte ($21/38 = 55\%$) der SUE der Baricitinib SUEs beobachtet. Im Falle der Adalimumab Patienten waren es nur $4/13 = 31\%$. Entsprechend dem Anteil der Teilpopulation „fehlten“ zwei SUE. Diese fehlenden $2/13$ SUEs reichten jedoch aus um einen p-Wert $< 0,05$ auf Prozentebene zu erhalten. Dieser p-Wert wird in der Dossierbewertung überinterpretiert.

Wenn die Autoren annahmen, hier ein Signal entdeckt zu haben, hätten sie es im Kontext aller zur Verfügung stehenden Daten der Studie sowie der weiteren publizierten RCTs verifizieren müssen. Dann wäre ihnen aufgefallen, dass zu Woche 24 die SUE-Raten in der Baricitinib- und der Plazebo-Gruppe gleich, in der Adalimumab Gruppe aber jeweils um den Faktor 0,4 geringer sind. Welche Evidenz gibt es aus den Plazebo-kontrollierten Adalimumab-RCTs dafür, dass die SUE-Rate unter Adalimumab + MTX um die Hälfte geringer ist als unter MTX + Plazebo? Das Gegenteil ist in allen diesen Studien - hier gezeigt am Beispiel der PREMIER-Studie (5) - der Fall. Diese hier also sehr wahrscheinlich zufällig geringere SUE-Rate wird jedoch nicht hinterfragt. Stattdessen wird behauptet, dass man für den Endpunkt SUE einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden durch Baracitinib gefunden habe. Hier erwartet die Fachgesellschaft einen angemessenen Einschluss aller verfügbaren Daten.

6. Unter Berücksichtigung dieser aus Sicht der DGRh gravierenden Fehlinterpretation erweist sich auch die - methodisch in mehreren Schlüsselaspekten nicht nachvollziehbare - Gewichtung der "positiven und negativen" Effekte, die für die Fragestellung 2 gefunden wurden (S.8 im Bericht unten), als nicht fundiert. Damit ist die Schlussfolgerung "geringerer Nutzen von Baricitinib gegenüber Adalimumab" nicht plausibel. Denn es wurden positiven Effekte gefunden, die durch eine Fehleinschätzung bezüglich des Schadens fälschlicherweise entwertet werden.

7. Einige Schlussfolgerungen sind irreführend. Dies soll am Beispiel Vergleich der Gesamtmortalität diskutiert werden. Die Mortalität von RA Patienten im mittleren Alter von 53-54 Jahren liegt bei etwa 14 Todesfällen je 1.000 Patienten pro Jahr (6). In beiden Therapiearmen wären also bei nicht vorselektionierten Patienten etwa 10 Todesfälle zu erwarten gewesen. In der Teilstichprobe zu Fragestellung 2 etwa halb so viele und in derjenigen zu Fragestellung 3 ca. 3. Eine erhöhte Mortalitätsrate unter Baricitinib wäre nur mit hinreichender Power ($\geq 80\%$) entdeckbar, wenn diese mehr als 10-fach höher als unter Adalimumab wäre. Eine erniedrigte Mortalitätsrate wäre bei zwei erwarteten Todesfällen in der Adalimumab Gruppe auch dann nicht nachweisbar, wenn kein Patient in der Baricitinib Gruppe verstorben wäre. Die Feststellung auf S. 32 „Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied“ ist wenig sinnvoll, da der Test wegen der geringen Zahl von Todesfällen statistisch ohne Grundlage ist. Auch die Schlussfolgerung „Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen“ ist irreführend. Ähnliches trifft auch auf andere Schlussfolgerungen zu, die implizit suggerieren, es hätten Daten zur Verfügung gestanden (oder stehen sollen), anhand derer ein Zusatznutzen hätte geprüft werden können.

8. Die aktuellen Leitlinien (7) sehen für "Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierendem Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprechen" (Fragestellung 1 in der Bewertung), eine Zweittherapie mit einem oder mehreren klassischen DMARDs vor - nicht jedoch den Einsatz eines Biologikums oder JAK-Kinase-Inhibitors. Auch in der täglichen Versorgungsrealität wird in nahezu allen Fällen so vorgegangen. Die Durchführung einer Studie JAK-Kinase-Inhibitor vs. alternatives klassisches DMARD bei dieser Subpopulation wäre dementsprechend nicht leitlinienkonform. Es macht daher auch wenig Sinn, für eine Subgruppe, bei der zwar die Vergleichstherapie zweckmäßig, aber der Komparator nicht indiziert ist, eine Nutzenbewertung vorzunehmen und einen nicht belegten Zusatznutzen festzustellen.

Abschließend möchten wir noch darauf hinweisen, dass von diesen neuen Substanzen auch unter anderen Aspekten ein Zugewinn für RA-Patienten zu erwarten ist. Verschiedene Untersuchungen, so eine bei mehr als 1500 deutschen RA-Patienten mit einer Discrete Choice-Methodik durchgeführten Befragung (8,9) haben gezeigt, dass Patienten vor allem die orale Applikation und eine Monotherapie (ohne Methotrexat=Mtx als

Begleitmedikation) als wünschenswerte Eigenschaften einer Therapie präferieren. Die Bevorzugung einer oralen Applikation wird auch bei anderen Indikationen von betroffenen Patienten als wichtiger Pluspunkt genannt (10). Seit der Zulassung von Leflunomid im Jahr 1999 ist kein weiteres oral zu verabreichendes DMARD für die Therapie der RA verfügbar geworden. Auch unter diesem Aspekt bieten die JAK-Inhibitoren für RA-Patienten einen praktischen Zusatznutzen, der nicht außer Acht gelassen werden sollte. Darüber hinaus ist die Wirksamkeit beider Substanzen bei monotherapeutischem Einsatz in einer Reihe von Studien belegt worden (11 - 13). Daher stellt die Behandlung mit JAK-Kinase-Inhibitoren in Fällen, in denen Mtx nicht (mehr) einsetzbar ist, eine neue aussichtsreiche Option dar.

Zusammenfassend begrüßt die DGRh den zunehmenden Trend, dass sich neue Medikamente direkten Vergleichsstudien mit ‚standard of care‘-Substanzen unterziehen, da das die Einschätzung der relativen Wertigkeit neuer Medikamente erheblich erleichtert. Dieser Vorteil sollte nicht durch statistische Methoden in Frage gestellt werden, die die Gesamtpopulation der behandelten Patienten solange in Subpopulationen unterteilen, bis die Fallzahlen so klein sind, dass die Signifikanz verloren geht. Zur Bewertung von Wirksamkeit und Nebenwirkungsrisiko eines Medikamentes gibt es allgemein akzeptierte Standards. Wenn diese Standards nicht eingehalten werden, müssen nicht nur Gründe angeführt werden, warum so verfahren wurde, sondern es müssen auch die Konsequenzen dieses Nichteinhaltens umfassend diskutiert werden. Dies ist im vorliegenden Dossier unserer Meinung nach nicht oder nur unzureichend geschehen.

Prof. Dr. med. Klaus Krüger und Dr. Joachim Listing

für die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Nutzenbewertung Baricitinib (Rheumatoide Arthritis). IQWiG-Berichte Nr. 521, 29.6.2017.
2. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* 2017; 376: 652 - 662.
3. Assmann SF, Pocock SJ, Enos LE, Kasten LE. Subgroup analysis and other (mis)uses of baseline data in clinical trials. *Lancet* 2000; 355:1064-1069.
4. Pocock SJ, Assmann SE, Enos LE, Kasten LE. Subgroup analysis, covariate adjustment and baseline comparisons in clinical trial reporting: current practice and problems. *Stat Med* 2002; 15;21:2917-2930.
5. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF 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: 26 - 37.
6. Listing J, Kekow J, Manger B et al. Mortality in rheumatoid arthritis: the impact
of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNF α inhibitors and rituximab. *Ann Rheum Dis* 2015;74:415-21.
7. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J et al. EULAR recommendations for the management of
rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs:
2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017; online March 6, 10.1136/annrheumdis-2016-210715.
8. Alten R, Krüger K, Rellecke J et al. Examining patient preferences in the treatment of
rheumatoid arthritis using a discrete-choice approach. *Pat Prefer Adher* 2016; 10: 2217 -
2228.
9. Augustovski F, Beratarrechea A, Irazola V, et al. Patient preferences for biologic agents in
rheumatoid arthritis: a discrete-choice experiment. *Value Health*. 2013;16:385–393.
10. Garcia-Dominguez JM, Munoz D, Commelas M et al. Patient preferences for treatment of
multiple sclerosis with disease-modifying therapies: a discrete choice experiment. *Pat Prefer Adher* 2016; 10: 1945 - 1956.
11. Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D et al. Baricitinib, Methotrexate, or
Combination in Patients With Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-
Modifying Antirheumatic Drug Treatment. *Arthritis Rheum* 2017; 69: 506 - 517.

12. Fleischmann RM, Huizinga TWJ, Kavanaugh AF et al. Efficacy of tofacitinib monotherapy in methotrexate-naive patients with early or established rheumatoid arthritis. *RMD open* 2016; 2: ee000262.

13. Fleischmann R, Mysler E, Hall S et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet* 2017; online June 16,

[doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31618-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31618-5).

5.11 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	24.07.2017
Stellungnahme zu	Baricitinib (Olumiant®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 3. Juli 2017 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Baricitinib (Olumiant®) von Lilly Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Baricitinib ist als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat zugelassen zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie differenziert der G-BA insgesamt vier Patientengruppen:</p> <p>Für (1) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine Vorbehandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive MTX) ansprachen, legte der G-BA <i>"alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (z. B. MTX, Leflunomid) als Mono- oder Kombinationstherapie"</i> fest.</p> <p>Für (2) Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine Vorbehandlung mit einem</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum ansprechen bzw. für (3) Patienten, die unzureichend auf eine Vorbehandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika ansprechen, legte der G-BA jeweils <i>"biotechnologisch hergestellte DMARDs (bDMARD) in Kombination mit MTX (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab); ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit"</i> fest.</p> <p>Für (4) Patienten, die unzureichend auf eine Vorbehandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprechen, legte der G-BA einen <i>"Wechsel der bDMARD – Therapie (Adalimumab oder Etanercept oder Certolizumab-Pegol oder Golimumab oder Abatacept oder Tocilizumab; in Kombination mit MTX; ggf. als Monotherapie unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus bei MTX-Unverträglichkeit; oder bei Patienten mit schwerer rheumatoider Arthritis Rituximab unter Berücksichtigung der Zulassung) in Abhängigkeit von der Vortherapie"</i> fest.</p> <p>Das IQWiG unterteilt seine Nutzenbewertung in vier Fragestellungen gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für die Fragestellungen (1), (3) und (4) sieht das IQWiG einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Für (1) und (4) habe der Hersteller keine Daten vorgelegt. Für (3) ergeben sich laut IQWiG in der direkt vergleichenden Studie zu Adalimumab + MTX weder positive noch negative Effekte.</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für (2) attestiert das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen. Die Beurteilung ergibt sich aus der Gesamtabwägung der positiven Effekte beim Schmerz, bei der Krankheitsaktivität und dem Gesundheitszustand sowie eines negativen Effekts bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im direkten Vergleich zu Adalimumab + MTX. Dabei werden alle vom IQWiG festgestellten positiven und als relevant aufgeführten Effekte in der Gesamtabwägung relativiert, da sie angeblich nicht sicher relevant wären.</p>	
<p>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Generell ist anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar transparente und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die Herleitung der abschließenden Definition der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht hinreichend erklärt bzw. begründet wurde. Dabei geht es insbesondere um die Auslegung des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Die Herleitung der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist mit Bekanntmachung des Beschlusses den Tragenden Gründen zu entnehmen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Statistisch signifikante und klinisch relevante positive Effekte für patientenrelevante Endpunkte für die Fragestellung 2 nicht herangezogen</p> <p>Bei der Herleitung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des Zusatznutzens für die Fragestellung 2 berichtet das IQWiG drei positive Effekte, die in die Gesamtaussage (siehe Tab. 18 und 19 der Nutzenbewertung) einfließen. Hierbei handelt es sich um Effekte der Kategorie „nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen“ in den Endpunkten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schmerz [VAS] für die Subgruppe der Männer • Krankheitsaktivität [VAS] für die Subgruppe der Männer • Gesundheitszustand [EQ-5D VAS] für die Subgruppe < 65 Jahre <p>Für alle drei positiven Effekte sieht das IQWiG einen Anhaltspunkt für Zusatznutzen mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar.</p> <p>In der Gesamtabwägung argumentiert das IQWiG jedoch, dass das 95 %-KI von Hedges' g, das für die Bewertung der Relevanz der Effekte herangezogen wird, für diese drei Effekte „<i>nicht deutlich außerhalb des sicher irrelevanten Bereichs</i>“ läge.</p> <p>Diese Argumentation ist inhaltlich falsch, nicht nachvollziehbar und steht im deutlichen Widerspruch zu den vorigen Feststellungen des IQWiG selbst sowie zu den Allgemeinen Methoden des IQWiG. Für alle drei Endpunkte liegt ein Beleg für unterschiedliche Effekte in den Subgruppen vor, weswegen das IQWiG die Ergebnisse aller Subgruppen getrennt berichtet. Zugleich liegt für alle drei Endpunkte das 95 %-KI von Hedges' g vollständig innerhalb des relevanten Bereichs,</p>	<p><i>Schmerz (VAS)</i></p> <p>Das Symptom Schmerz wird patientenberichtet mittels einer visuellen Analogskala erfasst. Diese umfasst eine Skala von 0 mm (kein Schmerzen) bis 100 mm (stärkste vorstellbare Schmerzen). Es handelt sich um ein patientenrelevantes Symptom. Für die mittlere Veränderung für den patientenrelevanten Endpunkt Krankheitsaktivität (VAS) ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Baricitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX (-36,8 vs. -30,4; LSMD -5,9 [95 %-KI -9,1; -2,6]; p-Wert <0,001). Die klinische Relevanz dieses Effektes lässt sich jedoch nicht abschließend beurteilen, da das 95% Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt (Hedges' g: -0,25 [-0,40; -0,11]).</p> <p><i>Krankheitsaktivität (VAS)</i></p> <p>Die Krankheitsaktivität wird patientenberichtet mittels einer visuellen Analogskala erfasst. Die Patienten wurden gebeten, die Schwere der Symptome zu beurteilen, wobei ein Wert von 0 mm „keine Symptome“ und ein Wert von 100 mm „stärkste vorstellbare Symptome“ bedeutet. Für die mittlere Veränderung für den patientenrelevanten Endpunkt Krankheitsaktivität (VAS) ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Baricitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX (-36,7 vs. -31,2; LSMD -6,0 [95 %-KI -9,2; -2,8]; p-Wert <0,001). Die klinische Relevanz dieses Effektes lässt sich aber nicht abschließend beurteilen, da das 95% Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz nicht vollständig außerhalb des</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>weswegen das IQWiG selbst die Effekte als relevant einstuft und jeweils einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen anerkennt (siehe S. 41 der Nutzenbewertung):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schmerz (VAS): „Für Männer zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Baricitinib + MTX, der als relevant eingestuft wird (95 %-KI von Hedges' g vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2).“ • Krankheitsaktivität (VAS): „Für Männer zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Baricitinib + MTX, der als relevant eingestuft wird (95 %-KI von Hedges' g vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2).“ • Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): „Für Patienten < 65 Jahre zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Baricitinib + MTX, der als relevant eingestuft wird (95 %-KI von Hedges' g vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2).“ <p>Nach Auffassung des vfa sind daher die positiven statistisch signifikanten und relevanten Effekte in die Nutzenbewertung heranzuziehen.</p>	<p>Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt (Hedges' g: -0,26 [-0,40; -0,12]).</p> <p>Es ergibt sich jedoch eine Effektmodifikation durch das Merkmal Gelenkerosionsstatus, sodass für die mittlere Veränderung der Krankheitsaktivität (VAS) bei Patienten mit ≥ 3 Gelenkerosionen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Baricitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX vorliegt (LSMD -7,82 [95 %-KI -11,61; -4,03]; p-Wert <0,001), wohingegen für Patienten mit 1-2 Gelenkerosionen und Seropositivität kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil aus den Analysen resultiert.</p> <p>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) Der Gesundheitszustand wird patientenberichtet mittels einer visuellen Analogskala erfasst, auf welcher der Patient seinen Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung einschätzt. Dabei steht 0 mm für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 mm für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand. Für die mittlere Veränderung für den patientenrelevanten Endpunkt Gesundheitszustand, erfasst mittels EQ-5D VAS, zeigt sich ein statistisch signifikanter, positiver Effekt zugunsten von Baricitinib+MTX im Vergleich zu Adalimumab+MTX (19,9 vs. 13,3; LSMD 7,4 [95 %-KI 4,2; 10,7]; p-Wert <0,001). Die klinische Relevanz dieses Effektes lässt sich jedoch nicht abschließend beurteilen, da das 95 % Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2 liegt (Hedges' g: 0,32 [0,18; 0,46]).</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Künstliche Aufteilung der Studienpopulation durch eine formale Unterscheidung der Fragestellungen</p> <p>Für die Fragestellungen 2 und 3 zieht das IQWiG die randomisiert-kontrollierte Studie JADV heran. Diese Studienpopulation wurde jedoch künstlich aufgeteilt, um die jeweiligen Fragestellungen einzeln zu untersuchen.</p> <p>So werden aus dem „Baricitinib + MTX“-Arm (N = 488) und aus dem „Adalimumab + MTX“-Arm (N = 330) jeweils 243 bzw. 153 Patienten für die Fragestellung 2 sowie 170 bzw. 124 Patienten für die Fragestellung 3 herangezogen.</p> <p>Ursächlich hierfür ist die Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mit insgesamt vier Patientengruppen, in der G-BA zwischen „<i>Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat) ansprechen</i>“ und „<i>Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat) ansprechen</i>“ unterscheidet.</p> <p>Für beide Patientengruppen legt der G-BA jedoch exakt die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie fest.</p> <p>Die Notwendigkeit einer solchen formalen Differenzierung in unterschiedliche Fragestellungen ist daher nicht nachvollziehbar und</p>	<p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.</p> <p>Die Population im vorliegenden Anwendungsgebiet ist wegen verschiedener Therapiesituationen zu unterteilen in</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren² vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat) ansprechen oder diese nicht vertragen haben. - bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist. - Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben. <p>Eine Abweichung gegenüber der ursprünglichen Unterteilung in zwei Gruppen wird im Nachgang zur mündlichen Anhörung vor dem Hintergrund der vergleichbaren Krankheitschwere, gestützt auch durch die Ausführungen der Fachgesellschaften zur Vergleichbarkeit der Therapiesituation der Patienten zu Beginn einer erstmaligen bDMARD-</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>führt zu einer künstlichen Aufteilung der Studienpopulation. Eine Reduktion der Studienpopulation kann jedoch in einem Power-Verlust resultieren, so dass für bestimmte Endpunkte das Ergebnis nicht mehr statistisch signifikant ist oder ein größeres Konfidenzintervall aufweist. Nach Auffassung des vfa sollte daher im Stellungnahmeverfahren unter Einbeziehung des medizinischen Sachverständs überprüft werden, ob die jeweils für die Fragestellungen 2 und 3 relevanten Teilpopulationen der Studie JADV in der Nutzenbewertung zusammengefasst ausgewertet werden sollten.</p>	<p>Therapie, als gerechtfertigt angesehen. Darüber hinaus ist eine validere Aussage bezüglich des Sicherheitsprofils von Baricitinib auf Grundlage einer größeren Patientenzahl möglich.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

5.12 Stellungnahme: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	24.07.2017
Stellungnahme zu	Baricitinib / Olumiant® (2017-04-01-D-279)
Stellungnahme von	Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

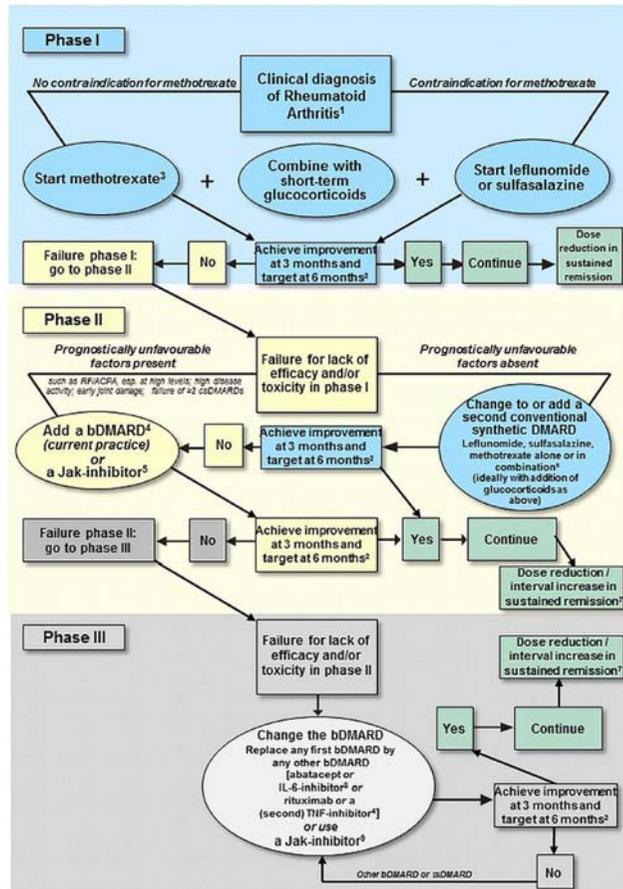
Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1) Der pharmazeutische Unternehmer Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH nimmt Stellung zum Nutzenbewertungsverfahren des Wirkstoffs Baricitinib als pharmazeutischer Hersteller der Wirkstoffe bzw. Arzneimittel</p> <ul style="list-style-type: none"> • Azathioprin (Azamedac®) [1], • Leflunomid (Leflunomid medac) [2], • Methotrexat (metex®, MTX medac, Methotrexat medac) in den Darreichungsformen Tabletten, Injektionslösung, Fertigspritze und Fertigpen [3] [4] [5] [6], • Sulfasalazin (Sulfasalazin medac) [7], <p>allesamt zur Behandlung der Rheumatoiden Arthritis zugelassen.</p> <p>Die vorgenannten Wirkstoffe werden in dem zur Bewertung eingereichten Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Lilly Deutschland GmbH bzw. Eli Lilly Nederland B.V. [8] [9] [10] [11] [12] [13], in den entsprechenden G-BA Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie [14] und im entsprechenden IQWiG-Bericht [15] angeführt.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>2) Die durch den Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegten vier Fragestellungen zum therapeutischen Einsatz von Baricitinib für das Anwendungsgebiet der Rheumatoiden Arthritis und die damit einhergehende Festlegung der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie [14] [15] folgen im Wesentlichen der</p>	<p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.</p>

Allgemeine Anmerkung

aktualisierten europäischen Behandlungsleitlinie [16] und werden von Medac begrüßt.



Ergebnis nach Prüfung

(wird vom G-BA ausgefüllt)

Die Population im vorliegenden Anwendungsgebiet ist wegen verschiedener Therapiesituationen zu unterteilen in

- Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren² vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat) ansprechen oder diese nicht vertragen haben.
- bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist.
- Patienten, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren bDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben.

Eine Abweichung gegenüber der ursprünglichen Unterteilung in zwei Gruppen wird im Nachgang zur mündlichen Anhörung vor dem Hintergrund der vergleichbaren Krankheits schwere, gestützt auch durch die Ausführungen der Fachgesellschaften zur Vergleichbarkeit der Therapiesituation der Patienten zu Beginn einer erstmaligen bDMARD-Therapie, als gerechtfertigt angesehen. Darüber hinaus ist eine validere Aussage bezüglich des Sicherheitsprofils von Baricitinib auf Grundlage einer größeren Patientenzahl möglich.

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3) In der Aktualisierung der europäischen Behandlungsleitlinie um die Biosimilars der TNFα-Inhibitoren und die JAK-Kinase-Inhibitoren werten die Fachgesellschaften den therapeutischen Stellenwert von Methotrexat nach wie vor nahezu unverändert positiv [16]:</p> <ul style="list-style-type: none">• “Among the [...] DMARDs [...], we adopted methotrexate (MTX), on its optimal use, as the anchor drug”• “As first strategy, the Task Force recommends MTX (rapid escalation to 25 mg/week) plus short-term GC” <p>Darüber hinaus spricht sich die deutsche Behandlungsleitlinie für eine Initialdosis von Methotrexat mit 15mg/Woche aus [17].</p>	<p>MTX gilt nach dem Stand der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse als Mittel der Wahl in der Erstlinientherapie und ist ebenfalls in der Kombinationstherapie etabliert.</p> <p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die Nutzenbewertung.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<div style="background-color: #e6f2ff; padding: 10px;"> <p>Alternativen:</p> <p>Leflunomid Sulfasalazin</p> <p>Gold parenteral (Hydroxy)chloroquin Ciclosporin A Azathioprin</p> <p>MTX+CIA</p> <p>Anakinra + MTX</p> <p>Weitere immun-modulierende Therapien inkl. Cyclophosphamid</p> </div> <p>Dahingegen wurde mit Unterstützung von Eli Lilly jüngst zusätzlich die Studie RA-BEGIN publiziert, die eine Überlegenheit des Wirkstoff Baricitinib gegenüber Methotrexat zum Ergebnis hat [18]: „The finding that baricitinib is superior to MTX monotherapy and that there is limited improvement when baricitinib is combined with MTX may be important for patients who cannot take or tolerate MTX.”</p>	

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Studie ist nach Einschätzung von Medac jedoch gänzlich ungeeignet, um eine solche Aussage überhaupt treffen zu können.</p> <p>Sowohl die verwendete Darreichungsform Tablette als auch die in der Studie verwendeten Dosierungen von Methotrexat sind keinesfalls „on its optimal use“ und entsprechen im Therapieregime weder den deutschen und den europäischen Behandlungsleitlinien [16] [17] noch den Fachinformationen von Methotrexat [3] [4] [5] [6]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • “MTX was initiated at 10 mg/week and, if tolerated, increased to 20 mg/week by week 8.” [18] • “A lower dosage regimen was available if clinically indicated (initial dosage of 7.5 mg once weekly and maximum dosage of 12.5 mg once weekly).” [18] 	
<p>4) Ferner möchte Medac anführen, dass in der Studie RA-BEGIN eine erfreulich hohe Anzahl von Patienten höhere Dosen an oralem Methotrexat erhalten haben. Gleichwohl ist durch jüngere Studien bekannt, dass Methotrexat-Dosiermengen ≤ 15mg/Woche eine höhere Effektivität mit der subkutanen Gabe entfalten [19].</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>5) Der pharmazeutische Hersteller Lilly Deutschland GmbH führt bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten von zweckmäßigen Vergleichstherapien für den Wirkstoff Methotrexat erfreulicherweise neben der günstigen Darreichungsform Tabletten auch die Darreichungsform Injektionslösung in einer Fertigspritze an [10].</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Bei den Angaben zu den Jahrestherapiekosten handelt es sich um rechnerische Größen auf der Grundlage von regelhaften Dosierungsempfehlungen der Fachinformation. Entsprechend dem bei der Bestimmung der Jahrestherapiekosten zu berücksichtigenden</p>

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Medac erlaubt sich den ergänzenden Hinweis, dass darüber hinaus auch die Darreichungsformen Injektionslösung und insbesondere die besonders patientenfreundliche Injektionslösung in einem Fertigpen zur Behandlung der Rheumatoiden Arthritis zugelassen und im deutschen Markt erhältlich sind, aber hier nicht angeführt und berechnet werden [3] [5].</p>	<p>Wirtschaftlichkeitsgebot nach § 12 SGB V wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel die wirtschaftlichste Option gewählt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

- [1] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Azamedac® 50 mg Filmtabletten, Wedel Juni 2016
- [2] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Leflunomid medac 20 mg Filmtabletten, Wedel Juni 2017
- [3] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® PEN, Wedel November 2016
- [4] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® 50 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze, Wedel Februar 2017
- [5] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® Injektionslösung 7,5 mg/ml, Wedel Juli 2015
- [6] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® Tabletten, Wedel November 2014
- [7] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Sulfasalazin medac 500 mg magensaftresistente Filmtabletten, Wedel September 2014
- [8] Lilly Deutschland GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Baricitinib (Olumiant®). Modul 1, o.O. 2017
- [9] Lilly Deutschland GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Baricitinib (Olumiant®). Modul 2, o.O. 2017
- [10] Lilly Deutschland GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Baricitinib (Olumiant®). Modul 3A, o.O. 2017
- [11] Lilly Deutschland GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Baricitinib (Olumiant®). Modul 3B, o.O. 2017
- [12] Lilly Deutschland GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Baricitinib (Olumiant®). Modul 4A, o.O. 2017
- [13] Lilly Deutschland GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Baricitinib (Olumiant®). Modul 4B, o.O. 2017
- [14] Gemeinsamer Bundesausschuss, Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: Baricitinib, o.O. 2015
- [15] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Baricitinib – (Rheumatoide Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Dossierbewertung, Köln 2017 (= IQWiG-Berichte Nr. 521)
- [16] Smolen JS et al., EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017;76:960-977
- [17] Krüger K et al., S1-Leitlinie der DGRh zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis 2012. Adaptierte EULAR-Empfehlungen und aktualisierter Therapiealgorithmus. *Z Rheumatol* 2012;71:592–603
- [18] Fleischmann R et al., Baricitinib, Methotrexate, or Combination in Patients With Rheumatoid Arthritis and No or Limited Prior Disease-Modifying Antirheumatic Drug Treatment. *Arthritis & Rheumatology* 2017;69:506–517
- [19] Schiff MH et al., 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

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Baricitinib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 7. August 2017
von 13.00 Uhr bis 14.07 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG**:

Frau Famulla
Frau Sellenthin

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA**:

Frau Dr. Hagen
Frau Dr. Herrmann

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Janssen-Cilag GmbH**:

Frau Leisten
Frau Spyra

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Lilly Deutschland GmbH**:

Frau Darowski
Herr Dr. Holzkämper
Frau Prof. Dr. Kretschmer
Frau Dr. Nicolay

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Medac GmbH**:

Herr Bahr
Herr Dr. Erdmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH**:

Frau Lefevre
Herr Wilkening

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Pfizer Pharma GmbH**:

Herr Dr. Behmer
Frau Dr. Genet

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Roche Pharma AG**:

Herr Peters
Herr Voss

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**:

Frau Dr. Albrecht
Frau Dr. Art

Angemeldete Teilnehmer der Firma **UCB Pharma GmbH**:

Herr Gille
Herr Dr. Kumke

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)**:

Herr Prof. Dr. Krüger
Herr Dr. Listing

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller (vfa)**:

Herr Dr. Schraishuhn

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 13.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen hier im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA zum mündlichen Anhörungstermin im Stellungnahmeverfahren Baricitinib. Wir haben als Basis des heutigen Anhörungstermins die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. Juni 2017, zu der eine ganze Reihe von Stellungnahmen eingegangen sind, zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer, von Lilly, dann von der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie und von weiteren pharmazeutischen Unternehmern, namentlich von AbbVie, von Bristol-Myers Squibb, von Janssen-Cilag, von Medac, von Novartis, von Pfizer, von Roche, von Sanofi und von UCB Pharma, außerdem vom Verband forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst für das Protokoll wieder die lästige Pflicht erfüllen und Ihre Anwesenheit feststellen. Ich begrüße für Lilly Frau Prof. Dr. Kretschmer – sie ist da –; dann ist Frau Dr. Holzkämper – –

(Zuruf: Herr Dr. Holzkämper!)

– Herrn Dr. Holzkämper, genau. Das war der Test, ob Sie noch munter und fidel sind. Dann begrüße ich Frau Darowski – ja – und Frau Dr. Nicolay – jawohl –, weiter für die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie Herrn Prof. Dr. Krüger und Herrn Dr. Listing – ja –, dann für AbbVie Frau Famulla und Frau Sellenthin – ja –, dann für Bristol Frau Dr. Hagen – ja – und Frau Dr. Hermann – sie ist auch da –, ferner für Janssen Frau Leisten und Frau Spyra – ja –, für Medac Herrn Bahr – ja – und Herrn Dr. Erdmann – er ist auch da –, für Novartis Frau Lefevre und Herrn Wilkening – ja –, für Pfizer Herrn Dr. Behmer und Frau Dr. Genet – ja –, dann für Roche Herrn Peters und Herrn Voss – ja –, für Sanofi Frau Dr. Albrecht und Frau Dr. Art – ja –, für UCB Herrn Gille – ja – und Herrn Dr. Kumke – er ist auch da – sowie für den vfa wiederum Herrn Schraishuhn und Herrn Dr. Werner; sie sind beide noch da. – Ist noch jemand im Saal, der nicht aufgerufen wurde? Dies ist erkennbar nicht der Fall.

Dann würde ich wie üblich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einführend zur Dossierbewertung des IQWiG und zu den aus seiner Sicht wesentlichen Punkten Stellung zu nehmen. Vorher gebe ich den üblichen geschäftsleitenden Hinweis: Wir führen wieder Wortprotokoll, weshalb Sie bitte Ihren Namen, das entsendende Unternehmen oder die Fachgesellschaft nennen und das Mikrofon benutzen, wenn Sie das Wort ergreifen.

Ich hätte zwei, drei Punkte, zu denen ich gerne einige Aussagen bekäme. Wir haben eine kleine Problematik, was Daten zum Sicherheitsprofil und zur Langzeitsicherheit angeht, weil es sich hier um den ersten Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse handelt. Meine Frage ist deshalb: Gibt es bereits weitere Daten zum Sicherheitsprofil oder zur Langzeitsicherheit oder sind sie in der Generierung begriffen und wann wären solche Daten zu erwarten? Dann würde mich interessieren, ob es gerechtfertigt ist, einige Symptome wie Schmerzen und Krankheitsaktivität mit der Ausprägung als nicht schwerwiegend zu klassifizieren. Wichtig ist zudem, weil es auch in einer ganzen Reihe von Stellungnahmen angesprochen worden ist, folgende Frage: Ist es sinnvoll und angezeigt, die Patientenpopulationen B und C getrennt zu betrachten, wie es durch die Einteilung in der zVT vorgesehen ist, oder handelt es sich aus klinischer Perspektive um vergleichbare Patienten, wofür die identische zVT sprechen könnte, und sollte daher die Gesamtpopulation der vorgelegten Studie berücksichtigt

werden? Das ist etwas, auf das der pharmazeutische Unternehmer mit Sicherheit eingehen wird.

Dann müssten wir uns noch über Patientenzahlen unterhalten, hierbei vor allem über Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren: Können diese Patienten nur anhand eines Prognosefaktors, nämlich des Rheumafaktors, hergeleitet werden, oder sind weitere verlässliche Daten aus dem Register oder woher auch immer verfügbar? Last but not least – aber darauf werden Sie ja eingehen – geht es um die Frage, wie der Stellenwert von Baricitinib im Anwendungsgebiet insgesamt einzuschätzen ist. – Im Zweifel brauchen wir Sie aber nicht aufzufordern, Frau Professor Kretschmer, dazu etwas zu sagen; das werden Sie sicherlich tun. Damit erteile ich Ihnen auch das Wort. – Bitte schön.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Vielen Dank. – Herr Vorsitzender, meine Damen und Herren, guten Tag. Bevor wir in die Anhörung einsteigen, möchte ich Ihnen kurz den Hintergrund zu einer Pressemitteilung geben, die vor circa eineinhalb Wochen zu Baricitinib und der FDA veröffentlicht wurde. Dort wurde mitgeteilt, dass sich die Zulassung zu Baricitinib in den USA verzögern wird und dass wir in diesem Jahr dort nicht wieder einreichen. Hintergrund ist, dass die FDA zu den fünf thrombotischen Fällen, die wir haben, weitere Daten sehen möchte, und deshalb stockt es da ein wenig.

Es ist allerdings festzuhalten, dass im Gegensatz zur FDA das Präparat Baricitinib von der EMA und mittlerweile auch von Japan und der Schweiz auf Basis des identischen Datenpakets, also dessen, was wir bei der FDA eingereicht haben, anerkannt wurde und eine Zulassung für die mittelschwere bis schwere rheumatoide Arthritis erteilt wurde. Alle drei Zulassungsbehörden haben ein positives Votum bei dem Risk-benefit Assessment abgegeben.

Da uns die Sicherheit der Patienten aber immer wichtig ist und an erster Stelle steht, haben wir bereits bei der EMA eine Änderung der Fachinformation beantragt. Ungefähr ab Mitte August wird es in der Fachinformation eine Änderung unter 4.4 mit dem Hinweis geben, dass die Ärzte bei der Anwendung von Baricitinib bei Patienten, die ein Risiko für eine Beinvenenthrombose haben, genauer hinschauen sollen, sodass dementsprechend dies als Warnhinweis aufgenommen ist. Diese Aufnahme beruht nicht auf neuen Daten; das sind die identischen Daten. Wir haben nur gedacht, es ist im Sinne der Patienten und im Sinne der Ärzte, die Baricitinib verordnen, den Hinweis darin zu haben. Auch bei den Pharmakovigilanzdaten, die wir selbstverständlich erheben, gibt es keine weiteren Hinweise darauf, dass es neben den fünf Fällen, die auffällig waren, andere Fälle gibt. Das ist tatsächlich nur eine Vorsichtsmaßnahme, um in der Fachinformation komplett zu sein.

Wenn wir jetzt in die Nutzenbewertung, also das heutige Thema, einsteigen, lassen Sie mich kurz das Team vorstellen, mit dem wir heute da sind. Das ist zu meiner Linken Frau Darowski, zuständig für Patientenzahlen, für die Zahlen aus dem Dossier, verantwortlich für das Dossier, zu meiner Rechten Frau Nicolay für die Statistik und ganz rechts außen Herr Holzkämper für alle Fragen der Medizin, die sich ergeben.

Weil wir, wie Sie es schon erwähnt haben, Herr Hecken, heute zum ersten Mal bei einer frühen Nutzenbewertung zum Thema rheumatoide Arthritis hier sind, lassen Sie mich ein bisschen das Krankheitsbild und die Patienten beschreiben, die unter rheumatoider Arthritis leiden. Rheumatoide Arthritis ist eine chronische progrediente Autoimmunerkrankung. Sie führt zur Zerstörung der Gelenke und bedarf nach der Diagnose einer lebenslangen

Therapie. Patienten, die unter rheumatoider Arthritis leiden, haben unter anderem starke Schmerzen, leiden unter Erschöpfung, unter Funktionseinschränkungen auf Basis der Entzündungseffekte und zeigen die sogenannte Morgensteifigkeit. Das heißt, sie haben morgens sehr große Schwierigkeiten, aus dem Bett zu kommen. Das dauert bei den Patienten, die wir in der Studie haben, im Mittel zwei Stunden, was natürlich einen bedeutsamen Einschnitt für die Patienten in ihrem täglichen Leben bedeutet. Die Patienten sind zu zwei Drittel Frauen. Im Schnitt liegen die Patienten ungefähr bei 50 Jahren; das heißt, sie sind im erwerbsfähigen Alter und haben auch zumeist eine Familie zu versorgen. Wir haben einiges an Therapeutika verfügbar. Aber auch heute ist es so, dass noch jeder dritte Patient nur unzureichend behandelt ist.

Baricitinib bietet einen neuartigen Wirkmechanismus für die Therapie der mittelschweren bis schweren rheumatoiden Arthritis an und ist auch für solche Patienten zugelassen, die nach der nationalen und der europäischen Leitlinie Hinweise oder Risiken für einen ungünstigen Krankheitsverlauf haben. Dazu gehören auch Patienten, die schon mindestens zwei cDMARDs verwendet haben; so ist das in der Leitlinie auch abgebildet. Das heißt, dieser Block – Sie hatten es angesprochen, Herr Hecken – ist eigentlich ein Block, der gemeinsam betrachtet werden muss, weil ein ungünstiger Krankheitsverlauf sehr wahrscheinlich ist.

Von daher, wie Sie es angesprochen haben, sind wir der Meinung, dass diese Aufteilung in zwei Subgruppen eben nicht gerechtfertigt ist, weil die Patienten eine hohe Wahrscheinlichkeit für einen aggressiven, progressiven Verlauf der Erkrankung haben, Biologika auch in den Leitlinien angezeigt sind und die Biologika zudem für beide Gruppen vom G-BA als zVT genannt wurden. Das heißt also, die Voraussetzungen sind nach unserem Erachten gegeben, dass wir sie als gemeinschaftliche Gruppe betrachten können; denn die RA-BEAM-Studie, die wir dazu hier vorgelegt haben, schließt genau diese Risikopatienten ein und hat auch ein Biologikum als direkten Vergleichsarm mit Adalimumab hier in der RA-BEAM-Studie.

Wenn wir diese ITT und die Population der RA-BEAM-Studie in ihrer Gesamtheit, also in der ITT, betrachten, wo wir, wie gesagt, die Handhabe auf Basis der Leitlinien und der zVT sehen, finden wir, dass wir in einer Vielzahl von Parametern eine signifikante Überlegenheit gegenüber Adalimumab haben. Dies sind sieben Endpunkte: Wir zeigen eine Verminderung von Schmerzen, wir zeigen eine verringerte Anzahl von geschwollenen Gelenken und druckschmerzhaften Gelenken, wir zeigen eine Verbesserung des Gesamtgesundheitszustandes, wir zeigen eine Verbesserung der Morgensteifigkeit – sie wird in dieser Zeit um 50 Prozent verringert –, und wir zeigen, was hier im Hause immer wichtig ist, eine Verbesserung der Lebensqualität und auch Funktionsverbesserungen. Das heißt, insgesamt ist hier Baricitinib gegenüber einem Biologikum und dem Standardmedikament bei der rheumatoiden Arthritis deutlich überlegen.

Wenn wir auf den Schmerz gucken – da haben Sie es auch schon angesprochen, Herr Hecken –, so bedeutet Schmerz für die Patienten einen hohen Leidensdruck; denn er führt nicht nur über die Schmerzen an sich zu einer Beeinträchtigung, sondern auch über das Vermeidungsverhalten, das bei Schmerzen entsteht und das jeder von uns ebenfalls kennt, zu einer weiteren Funktionseinschränkung. Somit halten wir diesen Endpunkt, die Verminderung, die wir diesbezüglich zeigen können, für einen schwerwiegenden Endpunkt in der Bewertung.

Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zeigen wir ein wenig mehr als bei Adalimumab. Wenn man allerdings das Ganze unter den Systemorganklassen betrachtet – das muss man ja unterschiedlich betrachten –, so zeigen wir bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen keinen Unterschied mehr. Insgesamt ist Adalimumab bei uns in den Studien recht gut gelaufen, und deswegen war auch der dynamische Bereich so, wie er ist. Wenn man insgesamt alle Studien anschaut, kann man auch die Aussage, die ich gerade getätigt habe, nämlich kein Unterschied zu Adalimumab, ganz gut tragen.

Wenn man das Sicherheitsprofil insgesamt betrachtet, muss man auch die insgesamt sieben Studien, also die weiteren sechs Studien, die wir für Baricitinib haben, in den Kontext setzen. Wir sehen dort eindeutig, dass für diese schwerwiegende Erkrankung der mittelschweren bis schweren rheumatoiden Arthritis und im Vergleich zu den anderen Therapeutika, die auf dem Markt sind und die Verwendung finden, wir hier in einem verträglichen Maße sind, also keine großen Auffälligkeiten bis auf das konstatieren, was wir hier auch auf Basis der Auswertung sehen.

In der Gesamtschau überwiegt nach unserem Erachten der Vorteil von Baricitinib gegenüber Adalimumab. Wir sehen dort für Patienten einen Zusatznutzen als möglich an. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Kretschmer. – Ich schaue in die Runde: Fragen? Wer möchte? – Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Ich möchte auf folgende sicherlich ganz relevante Frage zurückkommen: Ist die Betrachtung der Teilpopulation hier relevant, oder sollte die Gesamtpopulation herangezogen werden? Die Teilpopulationen entstehen ja aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA, bilden aber im Grunde genommen ab, wie die Leitlinien der Fachgesellschaften Patientenpopulationen in der rheumatoiden Arthritis aufteilen. Wenn wir auf die ganz aktuellen ACR-EULAR-Empfehlungen für die Behandlung schauen, dann ist es ja so, dass nach einem Versagen der MTX-Therapie die Patienten im Grunde genommen in zwei Therapiearme aufgeteilt werden: Nämlich dann, wenn sie keine schlechten prognostischen Faktoren haben, wird ein zweites cDMARD empfohlen; wenn dagegen schlechte prognostische Faktoren vorliegen, geht man sofort auf das biologische DMARD. Das heißt, zu dem Zeitpunkt, da die Aufteilung in diese zwei Patientenpopulationen stattfindet, unterscheiden sich die Patienten. Diejenigen Patienten, die auf ein weiteres cDMARD gehen, sind andere Patienten als diejenigen, die sofort mit Biologika behandelt werden. Aus diesem Grund sind wir der Aufteilung des G-BA gefolgt und haben diese Teilpopulationen in der Form ausgewertet.

Wenn wir uns die Basischarakteristika der beiden Teilpopulationen anschauen, dann sehen wir auch, dass etwa 45 Prozent der Patienten in der Teilpopulation mit mehr als einem cDMARD durchaus drei und mehr cDMARDs hatten. Das heißt, es sind im Grunde genommen in der Entwicklung der rheumatoiden Arthritis dieser Patienten doch andere Patienten als diejenigen, die sofort nach MTX auf Biologika umgestellt wurden. Aus diesem Grund haben wir die Aufteilung in diese beiden Teilpopulationen, die der G-BA vorgenommen hat, erst einmal für sinnvoll gehalten und auch in der Bewertung berücksichtigt.

Jetzt ist meine Frage, vielleicht an die Kliniker: Schätze ich es falsch ein, dass diejenigen Patienten, die die Therapiekaskade über mehrere cDMARDs nehmen, andere Patienten sind als die, die sofort auf ein Biologikum eingestellt werden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Professor Krüger, bitte.

Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh): Zunächst einmal muss man sagen: Alle Leitlinien, sowohl die von Ihnen zitierte EULAR- als auch die deutsche Leitlinie, nehmen diese Zweiteilung in ungünstige und weniger ungünstige Prognose vor. Die Gruppe, die keine ungünstigen Prognosefaktoren hat, wird natürlich in der Tat zunächst einmal bis auf ganz große Ausnahmen eben nicht mit Biologika behandelt und vermutlich auch nicht mit JAK-Kinase-Inhibitoren behandelt werden, sondern sie bekommt leitlinienentsprechend dann in der Regel eine konventionelle DMARD-Kombination. In der Realität sieht es leider noch ganz anders aus. Da ist es so, dass wir große Defizite haben und dass oft eben drei, vier DMARDs und unterschiedliche Kombinationen probiert werden. Aber das steht jetzt hier nicht zur Debatte. Aber diese Zweiteilung ist prinzipiell leitlinienentsprechend. Nur muss man sagen: Für die Gruppe mit nicht ungünstigen Prognosefaktoren käme eigentlich diese Therapie im Real Life sozusagen noch nicht infrage; ich rede jetzt vom JAK-Kinase-Inhibitor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzungen? – Frau Kretschmer und dann Frau Darowski.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Vielleicht noch einmal eine Rückfrage an die Fachgesellschaft: So, wie ich es gelesen hatte, waren es nicht diejenigen nach einem cDMARD – so hatten Sie es auch eingeführt –, sondern tatsächlich Patienten, die auch schon mehrere cDMARDs ausprobiert haben. So habe ich die Leitlinien gelesen. Das heißt, es gibt diejenigen Patienten, die ein cDMARD hatten, unbenommen – das ist eine Gruppe Patienten, die außerhalb der Risikofaktoren ist –, und es gibt die beiden Gruppen, die mehrere cDMARDs erhalten hatten, und die Gruppe, die ungünstige Prognosefaktoren haben. Sie würden wir gerne zusammenpacken, also Erfahrung auf größer zwei cDMARDs plus diejenige Gruppe, die ungünstige Prognosefaktoren hat. Das ist bei Ihnen in der Nomenklatur A2, A3.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist im Prinzip die Gruppe, die bei uns auch die gleiche zVT hat.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Genau.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Listing und Herr Krüger noch einmal.

Herr Dr. Listing (DGRh): Nur als kurze Anmerkung dazu: Es gibt die Stratifizierung in Patienten mit ungünstigen und solche ohne ungünstige Prognosefaktoren. Das ist auch vor dem Hintergrund zu sehen, dass man diese sehr teuren Therapien sozusagen nicht sofort einsetzen will. Aber die Frage, die Sie damit verknüpfen und die Sie davon abgeleitet haben, dass man dann nur noch eine Studie betrachtet und in dieser Studie Teilpopulationen betrachtet, hat andere Implikationen. Die Implikation, dass man, wenn man Patienten nicht berücksichtigt, man die Fallzahl, die Power verringere, ist für den reinen Wirksamkeitsvergleich in dem konkreten Fall noch fast tolerabel. Für die Frage der

Untersuchung von unerwünschten Ereignissen, von Nebenwirkungen, halte ich dieses Vorgehen für nicht tolerabel, weil man dann einerseits mögliche Risiken unentdeckt lässt, da man die Fallzahl drastisch reduziert, und andererseits, wie im konkreten Fall auch tatsächlich geschehen, kleinere Unterschiede unter Umständen überinterpretiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Krüger, wollten Sie noch ergänzen? – Sonst habe ich Frau Darowski und dann Herrn Kuhn. – Okay. – Frau Darowski, bitte.

Frau Darowski (Lilly): Es geht also um die Fragestellung: Kann man die Patienten, die die gleiche zVT haben, nämlich die Biologika, zusammenfassen? Wir haben uns die Patienten auch unter dieser Fragestellung angeguckt. Es fällt auf, dass diese Patienten viele Gemeinsamkeiten haben: Sie kommen erstmalig für eine Biologikatherapie infrage. Das heißt, sie stehen an der gleichen Stelle im Therapiealgorithmus. Ebenso muss man sagen, dass das Vorhandensein einer Vortherapie mit mehreren cDMARDs bereits ein unabhängiger ungünstiger Prognosefaktor ist. Alle diese Patienten haben also ungünstige Prognosefaktoren. Das heißt, was die beiden Populationen, B und C, eigentlich unterscheidet, ist die Anzahl der Vormedikationen mit cDMARDs. Genau dies haben wir uns angeguckt: Hat das einen Effekt? Wir haben für jeden einzelnen Endpunkt Analysen gemacht, inwiefern diese Anzahl der Vortherapien ein Effektmodifikator ist. Bei keinem einzelnen Endpunkt gab es einen Beleg dafür. Aus diesen genannten Gründen – gleiche zVT, gleiche Stelle im Therapiealgorithmus, keine Anzeichen für eine Effektmodifikation – sind wir der Meinung, dass man dadurch auch die Gesamtpopulation unserer RA-BEAM-Studie zur Ableitung des Zusatznutzens nehmen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kuhn, bitte.

Herr Kuhn: Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich hätte gerne einen anderen Themenkomplex angesprochen, und zwar dort, wo Herr Listing auch schon eingehakt hat, bei den Nebenwirkungen. Wir haben es bei Baricitinib und insgesamt bei den JAK-Inhibitoren mit einer pleiotropen Wirkung zu tun; das heißt, sie beeinflussen eine Vielzahl von Signalwegen. Deswegen spricht die EMA, also das CHMP, im EPAR auch von einem komplexen Sicherheitsprofil. Der EPAR spricht da insbesondere das Risiko von Malignomen an, die kardiovaskulären Risiken und die Lipidwerte. Die FDA hat, wie Sie gesagt haben, aufgrund von thromboembolischen Ereignissen die Zulassung verweigert; obwohl wir damit auch nicht genau wissen, was dahintersteckte, ist es zumindest so verlautbart. Der EPAR hat außerdem noch auf Infektionen und die Anstiege an Kreatininphosphokinase und Transaminasen hingewiesen.

Vor diesem Hintergrund empfand ich es schon gewissermaßen als erstaunlich, in der IQWiG-Nutzenbewertung zu lesen, dass Sie erstens für die vom G-BA vorgegebene Patientenpopulationen A2 und A3 keine Auswertungen zu Einzelereignissen der Nebenwirkungen, der spezifischen Nebenwirkungen, der spezifischen SUE und Abbruch wegen UE dargelegt haben. Das hat das IQWiG kritisiert. Sie haben dazu auch anschließend in der Stellungnahme keine Daten nachgereicht. Insbesondere hat mich dies verblüfft, weil Sie ja auch nicht zum ersten Mal da sind und diese Daten bei Ramucirumab und bei Oleratumab in den Dossiers ganz selbstverständlich eingereicht wurden.

Ein zweiter Punkt, der auch mit den UE zusammenhängt, ist, dass das IQWiG nachgefragt hat, welche Kriterien Sie bei den schweren UEs in der Studie verwendet haben. Dazu hatte ich ebenfalls keine Antwort in Ihrer Stellungnahme gefunden. Zudem geht es noch um die Laborereignisse, die Sie aus den schweren UE herausrechnen, was auch für den G-BA ein neues Vorgehen ist, weil normalerweise die Relevanzentscheidung bereits in den Schweregradeinstufungen vorgenommen wird, weswegen man die Laborereignisse dann normalerweise nicht wieder herausrechnet, was Sie auch in Ihren vorherigen Dossiers nie gemacht haben. Deswegen würde mich interessieren, was da das neue Vorgehen war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kretschmer, bitte schön.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Es war eine Vielzahl von Punkten, die Sie angesprochen haben. Ich fasse noch einmal die Komplexe zusammen. Komplexe unerwünschte Ereignisse, wie Sie im EPAR gesehen haben – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, komplexes Sicherheitsprofil.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Sicherheitsprofil.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ein schöner Begriff; merke ich mir.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Noch einmal der Hinweis darauf: Wir bewegen uns, wenn man die Vergleiche zieht zu den vergleichbaren Arzneimitteln, sind dort sicher auch komplexe Sicherheitsprofile zu finden. Dann hatten wir ein bisschen was über Daten-SUE, Abbruchraten. Von rechter Seite raunte man mir schon zu: Nein, das ist drin. Aber dazu wird Ihnen Frau Nicolay noch etwas erzählen. Auch die Kriterien für die Auswertung und die Erläuterung, warum wir die Laborereignisse nicht aus den SUEs herausgerechnet haben, würden wir hier ein bisschen aufteilen: einmal Statistik und einmal Medizin. Dann würden wir so weitermachen, wenn das okay ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir nehmen als Erste Frau Dr. Nicolay. – Bitte schön. – Dann Herr Holzkämper.

Frau Dr. Nicolay (Lilly): Zu den Punkten, die Sie angesprochen haben, was in unserem Dossier vorliegt und was nicht: Wir haben Analysen gemacht, so wie wir sie normalerweise immer machen, nämlich zu SUEs, zu UEs, zu UEs von speziellem Interesse, in dem Fall schwerwiegende Infektionen, Infektionen, kardiovaskuläre Ereignisse, Malignancies – ich weiß gerade nicht, wie der deutsche Ausdruck ist – und Gastro Perforations. Für einige dieser Endpunkte lagen einfach keine Ereignisse vor; deswegen konnten wir sie auch nicht darstellen.

Für die Abbrüche wegen UE: Wir haben Therapieabbrüche sowie Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse vorgelegt und – genau, wie Sie gesagt haben – die Raten für schwere unerwünschte Ereignisse plus zusätzlich auch die Rate für schwere unerwünschte Ereignisse ohne Laborwerte. Wir haben also nicht nur das eine dargelegt, sondern mehreres. Wir haben, außer bei den Raten für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die alles inkludieren, keinen Unterschied zwischen Adalimumab und Baricitinib gefunden. – Ich weiß jetzt nicht, ob ich alles erfasst habe, was Sie gesagt haben. Aber die Liste war so lang.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Machen Sie es sofort, Herr Kuhn.

Herr Kuhn: Gerne. – Es geht eigentlich um die Einzelereignisse, die das IQWiG fordert. Vielleicht kann Frau Wieseler auch noch nachhaken. Aber die Einzelereignisse hat das IQWiG nachgefordert. Sie haben spezielle oder spezifische UE von speziellem Interesse schon ausgewählt. Normalerweise macht das aber das IQWiG. Das heißt, Sie geben dem IQWiG Ihre Einzelereignisse, und das IQWiG schaut dann: Was ist von speziellem Interesse, wo sind die Häufigkeiten entsprechend hoch? Normalerweise erfolgt diese Auswahl vom IQWiG, so wie ich das kenne.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzungen. – Frau Wieseler, Sie stehen ohnehin auf der Liste. – Herr Krüger, Sie stehen auch noch darauf.

Frau Dr. Wieseler: Da geht es darum, dass Sie die Gesamtraten dieser Klassen von unerwünschten Ereignissen jeweils eingereicht haben. Was uns normalerweise vorliegt, ist dann eine Auswertung nach SOC und Preferred Terms zum Beispiel für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, sodass wir dann verstehen können, um welche Ereignisse es sich bei diesen Unterschieden handelt. Die sehen wir für die Teilpopulation eben nicht, auch nicht in Ihren Stellungnahmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Nicolay, bitte.

Frau Dr. Nicolay (Lilly): Wir haben zumindest für die schweren unerwünschten Ereignisse auch die Einzellistings eingereicht. Aber wir können das selbstverständlich für die einzelnen SOC's auch noch einmal nachreichen. Dadurch, dass wir die Einzellistings eingereicht haben, sind wir davon ausgegangen, dass das ausreichend ist. Sie sind Bestandteil von Modul 5.

Frau Dr. Wieseler: Für die Gesamtpopulation? Es geht uns ja um die Analyse der Teilpopulation.

Frau Dr. Nicolay (Lilly): Sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die Teilpopulation.

Frau Dr. Wieseler: Haben wir nicht gefunden, müssten wir noch einmal gucken.

Frau Dr. Nicolay (Lilly): Ich kann Ihnen das gerne – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Holzkämper, dann Frau Müller.

Herr Dr. Holzkämper (Lilly): Sie hatten eine Reihe von Punkten angesprochen, auf die ich gerne eingehen würde. Ich fange erst einmal mit der FDA an. Wir haben insgesamt in unser Studienprogramm in rheumatoider Arthritis 3.492 Patienten in insgesamt sieben Studien eingeschlossen; das hatte Frau Kretschmer erwähnt. In Bezug auf die thrombotischen Ereignisse ist aufgefallen, dass wir in dem ersten halben Jahr fünf Ereignisse unter Baricitinib hatten und kein Ereignis unter Placebo.

Bei genauer Analyse dieser fünf Fälle fiel auf, dass alle mindestens zwei Risikofaktoren für thrombotische Ereignisse hatten. Wenn man dann in die Gesamtdatenmenge betrachtet, die wir haben, das heißt alle nahezu 3.500 Patienten – das sind fast 1.000 Patienten, die wir

über zwei Jahren behandelt haben, zum Teil deutlich über zwei Jahre –, sehen wir eine Ereignisrate von 0,46 pro 100 Patientenjahre. Das ist eine Rate, wenn man sich die Literatur anschaut, die absolut zu erwarten ist. Das ist wenig überraschend, so dass wir hier keinen Zusammenhang sehen. Auch die EMA – wir haben das, wie Frau Kretschmer erwähnte, eingereicht; das ist in der Fachinfo als Hinweis enthalten – sieht das weiterhin als positives Nutzen-Risiko-Verhältnis und sieht auch keinen Hinweis, weitere Maßnahmen wie eine Änderung des Patientenpasses vorzunehmen.

Zweiter Punkt. Ein weiterer Punkt für die FDA war: Wir haben in den vier Studien der Phase III in zwei Studien 4 mg und 2 mg einmal täglich untersucht; in allen vier Studien sind aber die 4 mg enthalten. Die FDA wünscht sich schlicht und einfach mehr Daten mit 2 mg. Andere Behörden sehen es anders. Die EMA hat aufgrund dieser Datenbasis das Thema diskutiert und klar gesagt: Die 4 mg wäre unsere empfohlene Dosis. Ähnlich bzw. genauso hat die japanische Behörde entschieden, ebenso die Schweizer Behörde. Alle haben die Zulassung mit 4 mg als präferierter Dosierung erteilt.

Ich habe auch einmal nachgeschaut: Im Jahr 2016 sind von 74 Zulassungen nur 36 von beiden Behörden erteilt worden. Jeweils 18 sind nur von der einen Behörde erteilt worden. Es scheint also auch nicht ganz ungewöhnlich zu sein, dass sich die Behörden nicht immer 100-prozentig einig sind.

Dann hatten Sie noch eine Reihe von weiteren Punkten angesprochen. Malignität habe ich mir aufgeschrieben, kardiovaskuläre Ereignisse, Lipide, Infektion, CK und Krea. Ich versuche das einmal der Reihe nach abzarbeiten.

Generell gilt, dass alle immunmodulierenden Substanzen allein vom Wirkmechanismus her – das gilt für alle Therapeutika oder nahezu alle Therapeutika im Bereich der rheumatoiden Arthritis – ein prinzipielles Risiko von Malignomen bergen. Auf der jetzigen Datenbasis sehen wir kein Signal. Wir sehen keine erhöhte Inzidenzrate. Ich mache einmal weiter; jetzt geht es auch zu den kardiovaskulären Ereignissen: Auch in diesem Bereich sehen wir kein Signal.

In Bezug auf die Lipide würde ich gerne noch anmerken: Es ist ein Phänomen in der Therapie der rheumatoiden Arthritis, dass Patienten mit einer aktiven Erkrankung oft niedrige Lipide haben, die sich dann mit sinkender Krankheitsaktivität erhöhen. Das könnte – es ist auch im EPAR diskutiert – eine Ursache sein. Nicht auszuschließen ist, dass es ein Baricitinib-Effekt ist. Nichtsdestotrotz sehen wir keinen Zusammenhang zwischen einer Veränderung der Lipide und den kardiovaskulären Ereignissen, die wir gesehen haben. Es gibt Ereignisse, wenig verwunderlich bei dieser großen Zahl der Patienten. Wir sehen hier aber keinen Zusammenhang.

Infektionen: Ja, wir sehen sowohl in der Studie RA-BEAM – jetzt werde ich wieder etwas spezifischer – in dem Vergleich mit beiden Substanzen eine Erhöhung der Infektionen. Auch das ist beim Einsatz einer immunmodulierenden Substanz wenig überraschend. Bei den schwerwiegenden Infektionen – das ist ja noch entscheidender – sehen wir keinen Unterschied zu Placebo und auch keinen Unterschied zu Adalimumab.

Dann hatten Sie noch die Kreatinkinase erwähnt. Da sehen wir Erhöhungen. Es ist letzten Endes nicht genau bekannt, warum das so ist. Wir sehen keinen Zusammenhang mit Rhabdomyolysen, also einer Muskelauflösung, und wir sehen auch keine Klinik dahinter oder damit vergesellschaftete unerwünschte Ereignisse. Kreatinin hatten Sie noch erwähnt. Es sind sehr geringfügige Kreatininanstiege. Auch das wird im EPAR und meines Erachtens

auch in der Fachinfo diskutiert. Mögliche Ursache ist eine verminderte Kreatininausscheidung, sodass dieser Kreatininanstieg nicht Ausdruck einer Nierenfunktionsstörung ist.

Bei den Laborwerten – das hatte ich mir noch aufgeschrieben: schwere unerwünschte Ereignisse in Bezug auf Laborveränderung – haben wir nur diejenigen herausgerechnet, die kein vergesellschaftetes anderes unerwünschtes Ereignis hatten, wo also wirklich singulär das Laborereignis das UE war, Stichwort Papiertoxizität. – Ich glaube, das waren die Punkte. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dr. Müller.

Frau Dr. Müller: Ich hätte noch eine Nachfrage zu der Erfassung der unerwünschten Ereignisse, was Sie jetzt vorgelegt haben. Mir ist das in letzter Konsequenz nicht ganz klar geworden. Habe ich das richtig verstanden? Sie haben Raten für die spezifischen UEs vorgelegt – korrigieren Sie mich, wenn ich es falsch sage –, nicht jedoch eine Auswertung nach MedDRA, SOC und PT-Ebene; aber Sie haben in Modul 5 vorgelegt – danach wollte ich noch einmal fragen – Patient Data Listings sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die Teilpopulation vorgelegt. Habe ich Sie da bisher richtig verstanden? Denn dann würde ich – –

Frau Dr. Nicolay (Lilly): Ja, da haben Sie mich richtig verstanden. Es betrifft die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse.

Frau Dr. Müller: In Modul 5 sind die Patient Data Listings für diese – – Praktisch wäre Ihre Vorstellung gewesen, dass das IQWiG sich die entsprechenden MedDRA, SOCs und PTs aus den Patient Data Listings selber heraussucht, oder? Ich frage nur. Die Möglichkeit, wenn es denn da wäre, wäre natürlich theoretisch da. Bloß üblicherweise – –

Frau Dr. Nicolay (Lilly): Wie Sie wissen, ist es manchmal vielleicht sinnvoller, sich die einzelnen SAEs anzugucken, um zu wissen, was das genau war. Wir können auch die Summen-Statistiken über die SOCs und die PTs noch einmal rechnen. Aber das sind dann wahrscheinlich meistens nur Einzelfälle.

Frau Dr. Müller: Das ist ja ungewöhnlich, wenn das IQWiG dann in das Modul 5 kriechen soll, wenn denn dort auffindbar, und das entsprechend selber machen soll.

Ich hätte noch eine zweite Frage an die Fachgesellschaft. Das geht jetzt noch einmal auf das zurück, was am Anfang diskutiert wurde. – Sie, Herr Dr. Listing, hatten gesagt, glaube ich, dass die Frage des Umstellens auf ein biologisches DMARD eher eine Frage der Kosten als der Charakteristika ist. Man könnte auch andere früher umstellen, aber man versucht dann, einen Algorithmus zu finden. Daraus ginge die Aufteilung in den Leitlinien zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 zurück. Jetzt ist meine Frage: Der eine Punkt sind die Kosten. Aber unterscheiden sich Ihrer Meinung nach die Patienten in irgendeiner Art und Weise ansonsten, unabhängig davon, welche Therapie man ihnen jetzt empfiehlt? Wir empfehlen ja die gleiche für Gruppe 2 und Gruppe 3, die biologischen mit MTX. Unterscheiden sie sich sonst irgendwie systematisch, in der Prognose usw. – das wäre ja auch interessant –, auch wenn sie die gleiche Therapie bekommen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Listing, bitte.

Herr Dr. Listing (DGRh): Für Baricitinib liegen mir jetzt keine anderen Daten vor als diese klinischen Studien. Aber für Biologika allgemein ist zu sagen: Für jeden dieser prognostisch ungünstigen Faktoren lassen sich Patienten finden, die einen ungünstigen Verlauf hätten, wenn man diese Patienten nicht effektiv behandelt. Ein Patient, der schon erosive Veränderungen an den Händen hat, hat ein höheres Risiko dafür, dass sich weitere Erosionen entwickeln, und deshalb ist dies ein prognostisch ungünstiger Faktor. Bei Patienten mit einem Rheumafaktor, insbesondere dann, wenn es sich um Früharthritispatienten handelt, ist dieser Rheumafaktor nach meinem Kenntnisstand der Literatur tatsächlich ein prognostisch relevanter Faktor. Er ist für bestimmte Therapien wie die Therapie mit Rituximab, diese B-Cell Depletion Therapy, wichtig. Für diese Therapie ist der Rheumafaktor auch prognostisch relevant, für andere Therapieformen hat er eine geringere Relevanz.

Das heißt, in meinen Augen sind diese Faktoren quasi Hilfestellungen für den behandelnden Arzt, sich zu vergegenwärtigen: Was liegt bei dem konkreten einzelnen Patienten vor? Was muss ich hier speziell behandeln? Da sollen diese prognostisch ungünstigen Faktoren Hilfestellung geben: Kann ich noch einmal einfach mit Arava, mit Leflunomid, behandeln und MTX hinzunehmen und es mit dieser Kombination versuchen, oder habe ich einen so aggressiven Verlauf der Erkrankung, dass ich hier eine andere Therapieform nehmen muss? Ich bin ja von Hause aus Statistiker. Es ist nicht so, dass es sich hierbei wirklich um reine Prädiktoren eines Krankheitsverlaufes handelt; es sind prognostisch ungünstige Faktoren.

Frau Dr. Müller: Ja, genau. Es geht nicht nur um die Prädiktion des Therapieansprechens, sondern an sich auch für den Krankheitsverlauf.

Herr Dr. Listing (DGRh): Genau.

Frau Dr. Müller: Das würde heißen, dass die Patienten in der Patientengruppe 2 mit ungünstigen Prognosefaktoren und unzureichendem Ansprechen auf ein cDMARD im Prinzip tendenziell eine schlechtere Prognose hätten als diejenigen in Gruppe 3, wo man keine Aussage über die Prognosefaktoren macht, die auf mehrere cDMARDs nicht angesprochen haben. Oder ist es eher eine Abgrenzung zur Gruppe 1?

Herr Dr. Listing (DGRh): Ja, das ist eher eine Abgrenzung.

Frau Dr. Müller: Mich hat eigentlich die Abgrenzung zwischen Gruppe 2 und Gruppe 3 interessiert. Da sehen Sie keine? – Okay. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie wollten noch ergänzen.

Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh): Ich wollte ergänzend dazu sagen, dass natürlich auch der Zeitfaktor bei dieser Einteilung noch eine wichtige Rolle spielt. Das heißt, wir haben eine schnellere Progression zu erwarten, wir haben ein schnelleres Fortschreiten zum Funktionsverlust zu erwarten, und deswegen erfolgt diese Zweiteilung, um möglichst frühzeitig eben diesen Zeitfaktor zu berücksichtigen, während das Ganze bei denjenigen Patienten langsamer verläuft, die diese Faktoren nicht haben, sodass man sich damit auch

noch leisten kann, eine zweite Therapie auszuprobieren, die vielleicht nicht die gleiche hohe Erfolgsaussicht hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Frau Wieseler, Herr Kuhn und Frau Kretschmer.

Frau Dr. Wieseler: Noch einmal zur Frage der Abgrenzung dieser Populationen. So habe ich auch tatsächlich die Darstellung des Therapieverlaufes in den Leitlinien verstanden, dass die Patienten wegen des langsameren Fortschritts der Erkrankung aufgrund der Krankheitscharakteristika andere Patienten sind. Wir sehen das tatsächlich auch in den Patientencharakteristika. Die Erkrankungsdauer in der Teilpopulation der Gruppe 3 ist etwa zwei Jahre länger als in der Teilpopulation 2. Auch das hat für uns einfach noch einmal gezeigt, dass diese beiden Teilpopulationen in der Tat diese beiden Wege durch den Therapiealgorithmus abbilden.

Vielleicht noch eine Frage zu den Interaktionstests, von denen Sie eben gesprochen haben. Es ist richtig, dass Sie für die beiden Teilpopulationen jeweils geprüft haben, ob eine Interaktion vorliegt, und in der Regel keine gefunden haben. Was wir dann für unglücklich halten, ist, dass Sie in der Folge nicht die beiden Teilpopulationen gepoolt haben und damit weitergearbeitet haben, sondern dann den Schritt auf die mITT genommen haben, wo immerhin 15 Prozent der Patienten teilweise mit Therapien mit mehreren bDMARDs add-on zu Baricitinib behandelt wurden, die von der EMA explizit ausgeschlossen wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu Frau Nicolay.

Frau Dr. Nicolay (Lilly): Wir haben das deshalb nicht gemacht, weil es ausweislich Ihres Methodenpapiers akzeptabel ist, dass bis zu 20 Prozent von Patienten, die nicht im Rahmen des Labels behandelt worden sind, noch mit in die Bewertung eingehen können. Da es nur 15 Prozent waren, haben wir das gemacht. Zum anderen – aber das können Sie nicht wissen – war das Label noch nicht fertig, als wir angefangen haben, das Dossier zu erstellen, und wir haben in dem Zusammenhang – – Die Teilpopulation A3 waren für uns alle Patienten, die mindestens zwei cDMARDs vorher hatten; das schloss diese 15 Prozent mit ein. Da sahen die Werte exakt genau gleich aus. Erst, als das finale Label kam und wir gesehen haben, okay, wir müssen diese 15 Prozent herausrechnen, haben wir das gemacht, um diese richtige A3 zu haben. Aber die Werte sehen völlig identisch aus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzung, Herr Holzkämper.

Herr Dr. Holzkämper (Lilly): Ich würde gerne noch einmal auf den Punkt der ungünstigen prognostischen Faktoren eingehen. In der RA-BEAM sind Patienten der Populationen A2 und A3 enthalten. Das heißt, was diesen Patienten gemein ist – –

Ich sage dies, weil wir jetzt sehr viel über die Unterscheidung zwischen Patienten A1 und allen anderen Patienten diskutiert haben. In der RA-BEAM sind ausschließlich Patienten der Teilpopulationen A2 und A3, und allen ist gemeinsam, dass sie eine ungünstige Prognose für den weiteren Krankheitsverlauf haben. Alle Patienten mussten entweder seropositiv sein, sprich, sie mussten Rheumafaktor-positiv sein oder in einem anderen Biomarker Anti-CCP-positiv gewesen sein mit einer Erosion, oder sie mussten schon mindestens drei Erosionen in den Gelenken gehabt haben. Das heißt, für all diese Patienten – das ist auch durch die zVT nach der G-BA-Beratung gut erkennbar – wäre der nächste Schritt eine

Biologikatherapie gewesen oder aber nach neuester EULAR-Leitlinie vom letzten Jahr eben ein Januskinase-Inhibitor. Das ist der Grund, warum wir dafür plädieren, diese Population als Gesamtheit zu betrachten und nicht zu trennen. Die Population A1, über die wir jetzt viel diskutiert haben, ist ja gar nicht in der RA-BEAM enthalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kuhn, bitte. – Ich will es jetzt nur auflösen. Wir waren uns jetzt gerade einig, dass wir die ganze Zeit nicht über die A1 gesprochen haben. Vielmehr bezieht sich die Frage, über die wir uns unterhalten haben, auf A2 und A3: Packen wir sie zusammen oder nicht? Insofern sollen da überhaupt keine Missverständnisse aufkommen. – Dies, weil Sie gerade sagen, über A1 werde diskutiert. Nein, Haken dran. – Herr Kuhn.

Herr Kuhn: Danke schön. – Ich hätte eine Frage zu den Remissions-Scores und den Endpunkten, die sich in Ihrer Studie JADV mit Remissionen befassen. Da haben Sie verschiedene Endpunkte erhoben, in Zahlen fünf, neben den zweien, die Sie im Dossier dargestellt haben. Das ist der DAS28-CRP kleiner 2,6 und der SDAI kleiner 3,3. Da haben Sie auch noch den CDAI kleiner 2,8 nicht dargestellt; aber da sagen Sie in der Stellungnahme, der sei dem SDAI sehr nahe.

Allerdings gibt es noch zwei andere Remissions-Scores, die Sie im Dossier gar nicht dargestellt haben. Das wäre der DAS28 mit der Erythrozyten-Sedimentationsrate kleiner 2,6 und die Booleansche Definition nach ACR/EULAR. Den DAS28-ESR finde ich im Annex zu Ihrer Studienpublikation und sehe da, dass die Effektstärken für den DAS28-ESR etwas geringer sind. Die Booleansche Remission steht zwar in der Studie als Endpunkt, wird aber weder im Annex der Studienpublikation noch in Ihrem Dossier dargestellt. Jetzt habe ich die Frage, wie Sie diese Auswahl zwischen den einzelnen Remissions-Scores getroffen haben und warum Sie dann nur die zwei Scores letztendlich ausgewählt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Darowski, bitte.

Frau Darowski (Lilly): Wir haben uns bei der Auswahl der Remissionsendpunkte an dem G-BA-Beratungsgespräch orientiert und haben diese Endpunkte dann auch ergänzend mit dem DAS28 dargestellt. Unabhängig davon sehen wir aber auf keinem der Remissionskriterien einen Zusatznutzen von Baricitinib gegenüber Adalimumab und haben den auch nicht reklamiert. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): War es das? – Okay. – Frau Kretschmer, Sie hatten sich vor geraumer Zeit einmal gemeldet.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Damit komme ich auf die Fragen von Frau Müller und von Frau Wieseler zurück: Wir können diese Werte gerne nachliefern; das ist nicht das Thema. Sie müssen uns nur sagen, ob Sie sie haben wollen. Das müssen wir auch nicht jetzt klären. Das können wir vielleicht noch im weiteren Verlauf tun. Wir gucken es uns an. Es geht nicht darum, sie nicht zu liefern, sondern es scheint nur ein Missverständnis auf unserer Seite zu sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schwalm.

Frau Dr. Schwalm: Ich habe noch einmal eine Frage zu den Patientenzahlen, und zwar richtet sich das konkret an die Fachgesellschaft: Habe ich Sie richtig verstanden, dass man nicht pauschal sagen kann, wenn einer dieser prognostischen Faktoren vorliegt, handelt es sich um eine Patientengruppe mit ungünstigen Risikofaktoren oder ohne? Kann man pauschal sagen, dass sie, sobald einer der Faktoren vorliegt oder zwei vorliegen, in diese Gruppe mit den ungünstigen prognostischen Faktoren fallen müssen? Die zweite Frage ist: Wie schätzen Sie den Stellenwert des Rheumafaktors ein? Konkreter Hintergrund dieser Frage ist, dass im Dossier dieser Anteil der Patienten mit ungünstigen prognostischen Faktoren allein über das Vorliegen des Rheumafaktors abgeleitet wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Krüger, bitte.

Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh): Es ist nicht exakt definiert, wie viele ungünstige Prognosefaktoren man braucht. Per Definitionem wird meistens angenommen, dass zwei davon vorhanden sein sollten. Aber es ist nicht exakt festgelegt, auch in keiner Leitlinie, sondern sie werden immer nur aufgeführt, „wie zum Beispiel“ wird aufgeführt, und dann kommen die einzelnen Prognosefaktoren. Die meisten Studienkriterien, Einschlusskriterien, wenn eine Population mit ungünstiger Prognose betrachtet wird, gehen davon aus, dass zwei davon vorhanden sind. Aber, wie gesagt: Ganz festgelegt ist das nicht.

Die zweite Frage betraf den Rheumafaktor. Im Prinzip sind Rheumafaktor und Anti-CCP-Antikörper, was die reine Frage der Prognose betrifft, als gleichwertig zu betrachten. Der Unterschied liegt natürlich in der Spezifität. Sie ist bei den Anti-CCP-Antikörpern um vieles höher. Aber es ist sowohl für die Anti-CCP-Antikörper als auch für den Rheumafaktor gezeigt, dass sie eine ungünstigere Prognose signalisieren.

Frau Dr. Schwalm: Ich komme noch einmal kurz darauf zurück. Vielleicht hatte ich Sie auch falsch verstanden, Herr Listing. Ich glaube, eben hatten Sie so gesagt, dass die Patienten auch dann, wenn einmal der Rheumafaktor vorliegt, nicht gleich in diese Gruppen mit den ungünstigen Prognosefaktoren fallen müssen. Dem ist nicht so?

Herr Dr. Listing (DGRh): Natürlich sind diese prognostisch ungünstigen Faktoren in diesen Leitlinien beschrieben. In der Regel, wie Herr Krüger schon sagte, würde man sagen, okay, es sollten vielleicht zwei vorliegen. Was ich meinte, war, dass die Rheumafaktor-Negativen und die Rheumafaktor-Positiven bei etablierter RA sich in ihrer Prognose nicht prinzipiell so gravierend im Verlauf unterscheiden, sondern dass eher für die Früharthritis oder für bestimmte Therapien gezeigt ist, dass diese prognostisch ungünstigen Faktoren quasi Hinweise für den Arzt sind, wie er sich verhalten sollte, dass man aber, wenn man sie als Prognosefaktor benutzen würde, um Patientengruppen zu vergleichen, für den Rheumafaktor keine sehr großen Unterschiede sehen würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Darowski.

Frau Darowski (Lilly): Noch eine Ergänzung dazu, warum wir uns im Dossier auf den positiven Rheumafaktor für die Berechnung der potenziell infrage kommenden Biologikapatienten kapriziert haben: Den positiven Rheumafaktor nennt auch die Leitlinie als ungünstigen Prognosefaktor. Eine aktuelle Krankenkassenuntersuchung hat gezeigt, dass

dies auch derjenige Faktor ist, der in der Routine am häufigsten erhoben wird. Das ist zum Beispiel bei den frühen Gelenkerosionen nicht der Fall; dazu liegen viel weniger Daten vor.

Zusätzlich zu dem zusätzlichen Rheumafaktor haben wir in der Literatur auch eine relativ breite Spanne gefunden. Das ist ganz gut, um Unsicherheiten zu adressieren. Den Aspekt, dass dies potenziell aber auch mit einer Unterschätzung verbunden sein kann, nur einen ungünstigen Prognosefaktor zu nehmen, haben wir auch so im Dossier diskutiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Ich würde gerne noch einmal auf die positiven Effekte zurückkommen, die Sie in Ihrem Eingangsstatement beschrieben haben. Bei einer Vielzahl der Endpunkte, die Sie betrachten, ist zusätzlich zu dem reinen Errechnen einer Mittelwertdifferenz eine Bewertung der Relevanz notwendig. Da gehen wir in der Regel über eine standardisierte Mittelwertdifferenz. Das haben Sie, glaube ich, bei Ihrer Aussage noch nicht mit berücksichtigt.

Bei anderen Endpunkten, zum Beispiel druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken, ist natürlich auch die Frage: Wie relevant ist der Mittelwertunterschied, den Sie da sehen? Das wäre eine Frage an die Kliniker, die ich habe. Also, wir haben hier eine Population, und ich bin jetzt in der Fragestellung-2-Population. Da sehen wir keinen statistisch relevanten Unterschied. Aber wenn wir das auf die Gesamtpopulation übertragen, dann haben wir etwa 15 von 28 druckschmerzhaften Gelenken. Der Gruppenunterschied ist weniger als ein Gelenk. Würden Sie das als einen relevanten Unterschied zwischen den Behandlungsoptionen ansehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Krüger.

Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh): Ganz allgemein gesprochen: Nein. Mir liegen jetzt die konkreten Zahlen nicht vor. Aber natürlich, wenn man 15 Gelenke hat und der Unterschied ist unter 1, dann würde man das natürlich für grenzwertig halten. Man muss leider sagen, dass für die Parameter druckschmerzhafte Gelenke und geschwollene Gelenke nicht definiert ist, was eine minimal relevante Differenz ist. Das ist zum Beispiel für den Health Assessment Questionnaire oder für Schmerz-VAS genau definiert. Aber genau für diese beiden Parameter gibt es diese Definition bisher nicht. Sozusagen amtlich kann man sich da nicht festlegen, ab wie vielen Gelenken die Relevanz besteht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, noch einmal Herr Kuhn.

Herr Kuhn: Ich hätte auch noch eine wissenschaftliche Frage an die Vertreter der Fachgesellschaften, und zwar geht es um den DAS28 mit dem CRP. Da gibt es ja, wie ich es verstehe, in der Rheumatologie gerade eine gewissermaßen heiße Diskussion darüber, wie mit diesen neuen Wirkprinzipien umzugehen ist, Interleukin-6-Blocker und jetzt die JAK-Inhibitoren. Da gab es die Publikation von Smolen in 2017 in *Arthritis & Rheumatology*, der gesagt hat, bei Tofacitinib war der Effekt mit dem CRP tendenziell überschätzt, weil die Wirkstoffe eine relativ starke Wirkung auf die Akute-Phase-Reaktion haben und damit der Score sozusagen überschätzt. Das IQWiG hat ja auch gesagt: Eigentlich wäre 2,4 als Grenzwert beim DAS28-HS-CRP mittlerweile anerkannter als 2,6. Wie würden Sie denn das

einschätzen, und wie würden Sie insgesamt den Stellenwert der Scores mit der Akuten-Phase-Reaktion bei diesen Wirkstoffen einschätzen?

Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh): Zunächst muss man einmal sagen: Das ist auch nicht amtlich, was Sie zuletzt gesagt haben. Der Wert von 2,4 ist bisher ein Vorschlag, aber nicht irgendwie validiert. Richtig ist, dass man eigentlich immer beide Werte oder beide Auswertungen zur Verfügung haben sollte, DAS28 CRP und DAS28 BSG, weil es tatsächlich, abhängig vom Wirkprinzip, Unterschiede geben kann – das ist ganz klar –, wobei letztendlich die Wirksamkeitsnachweise – Wenn man diese getrennte Auswertung vornimmt, hat man zwar etwas unterschiedliche Zahlenwerte; aber das ändert natürlich nichts an dem Nachweis der Wirksamkeit. Das liegt dann numerisch etwas oberhalb, wenn man dann DAS BSG heranzieht. Aber dass man beide anschauen sollte, das ist prinzipiell richtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Frau Darowski, dann Frau Wieseler.

Frau Darowski (Lilly): Ich möchte noch ergänzend zu den positiven Effekten sprechen. Wir sehen in der RA-BEAM-Gesamtstudie insgesamt in sieben patientenrelevanten Endpunkten einen Zusatznutzen. Viele von diesen Endpunkten sind der Kategorie „schwerwiegend“ zuzuordnen, das heißt, nach Arzneimittelnutzenverordnung ist jegliche Verringerung hierbei ein geringer Zusatznutzen. Das betrifft auch den Schmerz, und darauf hatten Sie, Herr Vorsitzender, auch im Eingangsstatement Bezug genommen. Aus Patientensicht ist der Schmerz an sich eines der schwerwiegenden, wenn nicht das schwerwiegendste Symptom in der rheumatoiden Arthritis. Das konnte eine Vielzahl an Studien auch so belegen.

Die Frage ist: Welchen Schwellenwert kann man hier ansetzen? Das war auch in der Nutzenbewertung diskutiert. Wir haben das in der Stellungnahme so gemacht, dass wir einfach sämtliche möglichen Schwellenwerte aufgeführt und immer geguckt haben, wie die Responderanalysen dazu aussehen, also die gesamte Bandbreite. Was man hier sehr schön sehen kann, ist Folgendes: Egal, welchen Schwellenwert ich ansetze, das Baricitinib ist bei diesem wichtigen Endpunkt immer besser. Wir haben das zusätzlich auch noch um den Schwellenwert ergänzt, der im Biologikabericht des IQWiG genommen wurde, und auch hier zeigt sich eine signifikante Verbesserung von Baricitinib gegenüber Adalimumab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Eigentlich wollte ich mich zu etwas anderem melden. Dann komme ich zurück auf den Schmerz. – Ach ja, es ging noch einmal um die Akute-Phase-Reaktanten in den Endpunktdefinitionen. Dazu gibt es auch aus den Fachgesellschaften heraus eine sehr dezidierte Untersuchung zu potenziellen Remissionskriterien und Kriterien niedriger Krankheitsaktivität. Da ist jetzt insbesondere der CDAI, der eben genau diesen Parameter nicht mehr enthält, eine Möglichkeit, um insbesondere bei Bewertungen, die potenziell durch diesen Faktor verzerrt werden, diesen CDAI heranzuziehen. Das wäre dabei sicherlich auch eine Möglichkeit.

Dann komme ich zurück zu dem Schweregrad der Endpunkte. Es ist natürlich unbenommen, dass ein Schmerz bei Patienten mit rheumatoider Arthritis schwer sein kann. Die Frage ist aber, wie genau die Ausprägung in der in der Studie eingeschlossenen Patientenpopulation ist. Da sehen wir eben nicht, dass die Werte, die da erreicht werden, einem schweren

Schmerz zugeordnet werden. Sie haben eine Literatur genannt, die Sie meines Erachtens fehlinterpretiert haben. Wenn man auf diese Literatur im Detail eingeht, dann sieht man, dass eine VAS im Mittel von 75 als schwerer Schmerz von den Patienten eingeschätzt wird, während eine um 50 etwa als moderater Schmerz eingeschätzt wird. Noch einmal: Natürlich kann eine Ausprägung von Schmerz schwerwiegend sein. Wir denken, dass dies in der Population, die in den Studien behandelt wurde, nicht der Fall ist.

Ich komme zurück auf die Möglichkeit, den Schmerz mit Responderanalysen auszuwerten. Auch da ist die Datenlage total heterogen. Wenn Sie verschiedene Papiere zur MID von Schmerz anschauen, dann sind die Werte irgendwo zwischen 4 und 25. Da wird es also ganz schwierig. Ich weiß nicht, ob es dann die Lösung ist, einfach alles zu rechnen und zu gucken, wie es aussieht. Es ist auch nicht ganz so konsistent, wie Sie es jetzt hier sagen. Teilweise weichen sie durchaus voneinander ab. Insbesondere ist jetzt in der Studie nichts prädefiniert worden. In einer so unübersichtlichen Situation würden wir es wiederum vorziehen, mit der Mittelwertauswertung zu arbeiten und die Relevanz dann über eine standardisierte Mittelwertdifferenz abzuschätzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu Frau Darowski, bitte.

Frau Darowski (Lilly): Bei der Einteilung oder bei der Fragestellung, unter welchem schweren Schmerz die Patienten in der RA-BEAM-Studie zu Beginn leiden, haben wir uns nicht nur auf die Literaturstelle bezogen, die wir augenscheinlich unterschiedlich interpretieren – in der Literatur wird ein Wert von über 54 als schwerwiegend eingeschätzt –, sondern wir haben noch etwas anderes gemacht. Wir haben uns nämlich einfach normative Daten aus einer Allgemeinbevölkerung genommen und haben halt geschaut: Wenn man unsere Studienpatienten zu Beginn der Studie mit der Allgemeinbevölkerung vergleicht, wie ist denn da das Schmerzniveau? Wenn man dort in die korrespondierende Altersgruppe hineinguckt, dann sieht man, dass gerade einmal 5 bzw. 10 Prozent der Allgemeinbevölkerung ein ähnlich starkes Schmerzniveau haben. Dies und zusätzlich noch die Literaturfundstelle rechtfertigen aus unserer Sicht die Einteilung in die schwerwiegende Kategorie.

In Ergänzung zum MID: Wie gesagt, wir haben zusätzlich neben den von uns im Dossier genutzten Schwellenwerten 10 und 20 mm noch zusätzlich den Schwellenwert genommen, der auch im IQWiG-Biologika-Bericht genommen wurde, die 6,2, und können hier ähnliche Ergebnisse zeigen. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kuhn, bitte.

Herr Kuhn: Danke schön. – Das ist meine letzte Frage. Ich hätte noch etwas Methodisches, und zwar zu den Imputationsmethoden, die Sie verwendet haben. Sie hat das IQWiG auch kritisiert. Das IQWiG hätte sich da Sensitivitätsanalysen gewünscht. Sie haben für binäre Endpunkte eine Non-Responder-Imputation verwendet, bei stetigen Endpunkten haben Sie meist die Last Observation Carried Forward verwendet. Damit haben wir zwei Probleme gesehen. Zum einen erfolgten die meisten Therapieabbrüche jeweils bei Woche 24 und Woche 52 im Baricitinib-Arm aufgrund von Nebenwirkungen, während im Adalimumab-Arm die Therapieabbrüche zumeist aufgrund von Patientenwunsch stattgefunden haben. Bei Nebenwirkungen finde ich Non-Responder oder Last Observation Carried Forward sinnvoll;

bei Patientenwunsch wäre ich da eher ein bisschen kritisch, was beides dazu führt, dass der Therapievergleich tendenziell antikonservativ ist. Außerdem proklamieren Sie ja, dass Baricitinib schneller wirke als Adalimumab. Da hätte man dann auch bei allen Patienten, die bis Woche 16 abbrechen, bei Adalimumab ja tendenziell noch die Möglichkeit, laut Fachinformation eine Remission zu erreichen. Auch da halte ich Non-Responder-Imputation und Last Observation Carried Forward eher für antikonservativ. Können Sie mir sagen, warum Sie in der Stellungnahme keine Sensitivitätsanalysen für diese Werte nachgereicht haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Nicolay, bitte.

Frau Dr. Nicolay (Lilly): Hierzu möchte ich erst einmal ausführen, dass die Patienten, die die Studie abgebrochen haben, insgesamt jeweils 10 oder 11 Prozent waren. Das waren also insgesamt nicht so besonders viele. Die meisten Patienten, die imputiert worden sind, sind diejenigen, die eine Rescue-Therapie brauchen, das heißt, die ihr Therapieziel nicht erreichten. Als die Studie geplant worden ist, wurde diskutiert, welche Imputationsstrategie man hier am ehesten annimmt, weil es nicht eine spezielle gibt, die man immer nimmt, oder man immer dieselben fünf nimmt. Es muss natürlich schon zur Fragestellung passen. In dem Zusammenhang hat man sich auch in Zusammenarbeit mit den regulatorischen Behörden für diese Imputationsstrategie entschieden. Wie Sie sagten, hat man für die kontinuierlichen Daten zum Zeitpunkt des Rescue bzw. des Abbruchs der Studie den Wert an diesem Zeitpunkt fortgeschrieben. Man nimmt also an, dass sich die Patienten im weiteren Verlauf weder verschlechtern noch verbessern. Für binäre Daten hat man zum Zeitpunkt des Rescue oder des Abbruchs der Studie den Patienten als Non-Responder gewertet, weil dies, da die meisten Fälle durch Rescue entstanden, in dem Fall sinnvoll war. Das haben die Behörden auch so akzeptiert.

Für einige kontinuierliche Daten wurden noch zusätzliche Imputationsmethoden verwendet. Sie alle haben wir auch im Dossier dargestellt. Laut dem, was die EMA gesagt hat, wurden auch keine zusätzlichen Sensitivitätsanalysen gefordert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Herr Kuhn? – Gut. – Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. – Frau Kretschmer, dann dürfen Sie bitte noch einmal zusammenfassen.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Noch einmal zusammenfassend zur heutigen Diskussion und den Punkten, die wir angesprochen haben. Ein ganz wichtiger Punkt, der auch ausführlich diskutiert wurde, war: Ist die Trennung gerechtfertigt oder nicht? Wie die Fachgesellschaften bestätigt haben, geht es immer darum: Sollte der Patient eine eskalierende Therapie erhalten oder nicht? Die eskalierende Therapie sind in dem Fall die Biologika, und das ist auch das, wozu wir die RA-BEAM-Studie, also diejenige, die wir zur Nutzenbewertung eingereicht haben, mit unseren Patienten vorliegen haben. In dem Zusammenhang sehen wir dann dementsprechend noch einmal den Beleg dafür, dass sie auch zusammen beurteilt werden.

Dann kommen wir auch schon zu den unerwünschten Ereignissen. Es sei noch einmal darauf hingewiesen, dass wir uns bei mittelschwerer bis schwerer rheumatoiden Arthritis in einer sehr schwerwiegenden Erkrankung befinden und das Sicherheitsprofil auf dem Niveau

der anderen Therapeutika in diesem Bereich liegt, wir also ein verträgliches Sicherheitsprofil haben.

Die positiven Effekte wurden gerade auch diskutiert. Wie relevant ist es denn eigentlich? Sicherlich muss man da unterscheiden: Was bezieht sich nach der reinen Methodenlehre darauf, aber was ist auch für den Patienten relevant? Wenn ich dann noch einmal die sieben positiven Effekte aufzähle, die wir zeigen, so ist nach unserem Erachten eine 50-prozentige Reduktion der Morgensteifigkeit ein durchaus relevanter Endpunkt für den Patienten; dementsprechend ist es auch von schwerwiegender Bedeutung, wenn sich da Besserungen ergeben. Das Gleiche gilt für die Schmerzdiskussion, die wir hatten, das Gleiche gilt auch für die Anzahl der Gelenke, die betroffen sind.

Die Lebensqualität haben wir heute gar nicht diskutiert. Mit dem SF36, den wir vorgelegt haben, zeigen wir durchgängig positive Effekte. Wir sind der Meinung, dass in der Gesamtschau das Baricitinib aufgrund der vorgelegten Daten signifikant überlegen ist und damit auch für die Patienten einen relevanten Zusatznutzen liefert. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank an alle, die uns jetzt Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden nun in unsere Abwägungen einzubeziehen haben, was jetzt hier in der letzten guten Stunde erörtert worden ist. – Damit ist diese Anhörung geschlossen.

Ende der Anhörung: 14.07 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: Baricitinib

Stand: November 2015

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Baricitinib zur Behandlung der moderaten bis schweren rheumatoiden Arthritis

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

siehe „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

„nicht angezeigt“

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

IQWiG-Beauftragung zu Biologika – Zweitlinientherapie bei rheumatoider Arthritis
• Rituximab, Abatacept, Etanercept, Infliximab, Adalimumab, Certolizumab Pegol, Golimumab, Anakinra, Tocilizumab; IQWiG-Abschlussbericht A10-01 veröffentlicht am 26.08.2013
Therapiehinweise zu
• Adalimumab, Infliximab, Etanercept, Celecoxib, Leflunomid

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Baricitinib	Geplante Indikation: Baricitinib ist zugelassen zur Behandlung der moderaten bis schweren aktiven Rheumatoiden Arthritis in erwachsenen Patienten, die Therapie-naiv sind, ein unzureichendes Ansprechen, oder eine Unverträglichkeit gegenüber Basistherapeutika (sowohl konventionelle, als auch biologische Basistherapeutika) gezeigt haben. Baricitinib kann als Monotherapie oder in Kombination mit konventionellen synthetischen Basistherapeutika eingesetzt werden.
Glukokortikoide	
Prednisolon H02AB06 Decortin H®	angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad (Dosierungsschemata (DS: s. Abschnitt 4.2. Dosierung): Rheumatologie: <ul style="list-style-type: none"> - [...] - aktive rheumatoide Arthritis mit schweren progredienten Verlaufsformen, z. B. destruierend verlaufende Formen und/oder extraartikulären Manifestationen - andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) nicht angewandt werden können: <ul style="list-style-type: none"> o Spondylarthritiden (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke, Arthritis psoriatica, enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität, o Reaktive Arthritiden o Arthritis bei Sarkoidose - juvenile idiopathische Arthritis mit schwerer systemischer Verlaufsform - [...] (Stand: Oktober 2014)
Methylprednisolon H02AB04 Urbason®	angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glukokortikoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad zum Beispiel: Rheumatische Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> - Aktive rheumatoide Arthritis mit schweren progredienten Verlaufsformen, z. B. schnell destruierend verlaufende Form und/oder extraartikuläre Manifestationen, - juvenile idiopathische Arthritis mit schwerer systemischer Verlaufsform [...] (Stand: Februar 2013)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Konventionelle (synthetische) DMARDs (Basistherapeutika)

Leflunomid L04AA13 Arava®	Leflunomid ist ein antirheumatisches Basistherapeutikum („disease modifying antirheumatic drug“ (DMARD)) zur Behandlung von Erwachsenen mit: • aktiver rheumatoider Arthritis, [...] (Stand: September 2014)
Chloroquinphosphat P01BA01 Resochin®	[...] Chronische Polyarthritits (rheumatoide Arthritis) einschließlich juveniler chronischer Arthritis. [...] (Stand: November 2013)
Hydrochloroquin- sulfat, P01BA02 Quensyl®	<ul style="list-style-type: none"> - Rheumatoide Arthritis. - Juvenile idiopathische Arthritis [...] (Stand: März 2014)
MTX M01CX01 Lantarel®	Schwere Formen der aktiven rheumatoiden Arthritis (chronischen Polyarthritits) a) wenn eine Therapie mit anderen Basistherapeutika oder mit nicht-steroidalen Antiphlogistika (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) nicht ausreichend wirksam ist oder nicht vertragen wird. b) bei primär besonders aggressiv verlaufenden („malignen“) Formen der rheumatoiden Arthritis (chronischen Polyarthritits) [...] (Stand: Januar 2014)
Sulfasalazin M01CX02 Azulfidine RA®	<ul style="list-style-type: none"> - Behandlung der aktiven rheumatoiden Arthritis (chronische Polyarthritits) des Erwachsenen. - Behandlung der aktiven juvenilen idiopathischen Oligoarthritits (Enthesitis-assozierte Arthritis) bei Kindern ab dem 6. Lebensjahr, die unzureichend auf nicht-steroidale Antiphlogistika (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) und/ oder lokale Glukokortikoidinjektionen angesprochen haben. - Behandlung der aktiven juvenilen idiopathischen Polyarthritits und polyarthritischen Spondylarthritits bei Kindern ab dem 6. Lebensjahr (Enthesitis-assozierte Arthritis), die unzureichend auf nichtsteroidale Antiphlogistika (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) angesprochen haben. (Stand: August 2013)
Sonstige	
Natriumaurothio- malat , M01CB01 Tauredon®	Chronische Polyarthritits (rheumatoide Arthritis) (Stand: November 2012)
Azathioprin L04AX01 Zytrim®	ist angezeigt in schweren Fällen der folgenden Erkrankungen bei Patienten, die Kortikosteroide nicht vertragen oder steroidabhängig sind und bei denen trotz hoher Dosen von Kortikosteroiden keine ausreichende therapeutische Wirkung erzielt werden kann: <ul style="list-style-type: none"> - schwere aktive rheumatoide Arthritis, die mit weniger toxischen antirheumatischen Basistherapeutika (disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) nicht kontrolliert werden kann [...] (Stand: August 2013)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Ciclosporin L04AD01 Deximune®	[...] Behandlung der schweren, aktiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, wenn sich eine konventionelle Therapie einschließlich mindestens eines hoch wirksamen antirheumatischen Basistherapeutikums (DMARD, z.B. niedrig dosiertes Methotrexat) als ungeeignet erwiesen hat. (Stand: April 2014)
Penicillamin M01CC01 Metalcaptase®	- Chronische Polyarthritits rheumatica [...] (Stand: Juli 2009)
biologische DMARDs (inkl. Biosimilar)	
Abatacept L04AA24 Orencia®	ORENCIA ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven Rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs), einschließlich Methotrexat oder eines Tumornekrosefaktor (TNF)-alpha-Inhibitors ansprechen. Abatacept reduziert in Kombination mit Methotrexat die Progression der Gelenkschädigung und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit. (Stand: September 2014)
Anakinra L04AC03 Kineret®	- <u>rheumatoider Arthritis</u> : Kineret® ist zur Behandlung der Symptome der rheumatoiden Arthritis in Kombination mit Methotrexat bei Erwachsenen indiziert, die nur unzureichend auf Methotrexat allein ansprechen. - Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndromen [...] (Stand: November 2013)
Adalimumab L04AB04 Humira®	- <u>rheumatoider Arthritis</u> : ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur <ul style="list-style-type: none"> o Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika, einschließlich Methotrexat, angesprochen haben. o Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind. <p>Humira® kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat, oder wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden. Humira reduziert in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Axiale Spondyloarthritis</u> [...] - <u>Ankylosierende Spondylitis (AS)</u> [...] - <u>Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis</u> [...] - <u>Psoriasis-Arthritis</u> [...] - <u>Psoriasis</u> [...] - <u>Morbus Crohn</u> [...] - <u>Colitis ulcerosa</u> [...](Stand: September 2014)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Certolizumab Pegol L04AB05 Cimzia®</p>	<ul style="list-style-type: none"> - <u>rheumatoider Arthritis</u>: Cimzia® ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) für die Behandlung der mittelschweren bis schweren, aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten angezeigt, wenn das Ansprechen auf langwirksame Antirheumatika (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs [DMARDs]) einschließlich Methotrexat ungenügend war. In Fällen von Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat oder wenn die Fortsetzung der Behandlung mit Methotrexat ungeeignet ist, kann Cimzia® als Monotherapie verabreicht werden. Für Cimzia wurde gezeigt, dass es bei gemeinsamer Verabreichung mit Methotrexat das Fortschreiten von radiologisch nachweisbaren Gelenkschäden reduziert und die körperliche Funktionsfähigkeit verbessert. - <u>Axiale Spondyloarthritis [...]</u> - <u>Psoriasis-Arthritis [...]</u> (Stand: Oktober 2014)
<p>Etanercept L04AB01 Enbrel®</p>	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Rheumatoide Arthritis</u> Enbrel® ist in Kombination mit Methotrexat zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen indiziert, wenn das Ansprechen auf Basistherapeutika, einschließlich Methotrexat (sofern nicht kontraindiziert), unzureichend ist. Enbrel® kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat oder wenn eine Fortsetzung der Behandlung mit Methotrexat nicht möglich ist, als Monotherapie angewendet werden. Enbrel® ist ebenfalls indiziert zur Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind. Enbrel reduziert als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit. - <u>Axiale Spondyloarthritis [...]</u> - <u>Ankylosierende Spondylitis (AS) [...]</u> - <u>juvenile idiopathische Arthritis [...]</u> - <u>Psoriasis-Arthritis [...]</u> - <u>Morbus Bechterew (Spondylitis ankylosans)</u> - <u>Plaque- Psoriasis [...]</u> (Stand: September 2014)
<p>Golimumab L04AB06 Simponi®</p>	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Rheumatoide Arthritis (RA)</u> Simponi® ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur: <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, wenn das Ansprechen auf eine Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs), einschließlich MTX, unzureichend gewesen ist. • Behandlung der schweren, aktiven und progredienten rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit MTX behandelt worden sind Es wurde gezeigt, dass Simponi in Kombination mit MTX die in Röntgenaufnahmen bestimmte Progressionsrate von Gelenkschäden verringert und die körperliche Funktionsfähigkeit verbessert. - <u>Psoriasis-Arthritis (PsA)</u>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<ul style="list-style-type: none"> - [...] - <u>Ankylosierende Spondylitis (AS)</u> - [...] - <u>Colitis ulcerosa (CU)</u> - [...] (Stand: September 2014)
<p>Infliximab L04AB02 Remicade®</p>	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Rheumatoide Arthritis</u> <p>Remicade® ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur: Reduktion der Symptomatik und Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> • erwachsenen Patienten mit aktiver Erkrankung, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende Anti-Rheumatika (DMARDs), einschließlich Methotrexat, angesprochen haben. • Methotrexat-naive, erwachsene Patienten oder erwachsene Patienten, die nicht mit anderen DMARDs vorbehandelt wurden, mit schwergradiger, aktiver und fortschreitender Erkrankung. <p>Bei diesen Patienten wurde anhand von radiologischen Untersuchungen eine Reduktion der Progressionsrate der Gelenkschäden nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.1).</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Ankylosierende Spondylitis (AS) [...]</u> - <u>Psoriasis-Arthritis [...]</u> - <u>Psoriasis [...]</u> - <u>Morbus Crohn [...]</u> - <u>Colitis ulcerosa [...]</u> (Stand: Juli 2014)
<p>Rituximab L01XC02 MabThera®</p>	<ul style="list-style-type: none"> - <u>rheumatoider Arthritis: MabThera®</u> in Kombination mit Methotrexat ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis angezeigt, die ungenügend auf andere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) einschließlich einer oder mehrerer Therapien mit Tumornekrosefaktor(TNF)-Hemmern angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Es konnte gezeigt werden, dass MabThera in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren Gelenkschädigung vermindert und die körperliche Funktionsfähigkeit verbessert. - <u>Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) [...]</u> - <u>Chronische lymphatische Leukämie (CLL) [...]</u> - <u>Granulomatose mit Polyangiitis [...]</u> (Stand: Mai 2014)
<p>Tocilizumab L04AC07 RoActemra®</p>	<ul style="list-style-type: none"> - <u>mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis (RA)</u> <p>RoActemra ist, in Kombination mit Methotrexat (MTX), indiziert für:</p> <ul style="list-style-type: none"> • die Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind. • die Behandlung erwachsener Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) oder Tumornekrosefaktor (TNF)-Inhibitoren angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

RoActemra® kann bei diesen Patienten als Monotherapie verabreicht werden, falls eine Methotrexat-Unverträglichkeit vorliegt oder eine Fortsetzung der Therapie mit Methotrexat unangemessen erscheint.

RoActemra vermindert in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.

- aktive systemische juvenile idiopathische Arthritis (sJIA) [...]
- polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (pJIA) [...] (Stand: September 2014)

Quellen: AMIS Datenbank, Fachinformationen

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Indikation für die Recherche bei Baricitinib:	9
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	10
Systematische Recherche:.....	10
IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse	12
Cochrane Reviews.....	19
Systematische Reviews.....	33
Leitlinien	79
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	86
Anlage 1	90
Anlage 2	91
Anlage 3	91
Anlage 4	92
Anlage 5	94
Anlage 6	95
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:	96
Literatur	96

Indikation für die Recherche bei Baricitinib:

Zur Behandlung der moderaten bis schweren Rheumatoiden Arthritis als:

- a) Kombinationstherapie
 - in Kombination mit MTX bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit gegenüber einer vorherigen Therapie mit einem oder mehreren konventionellen Basistherapeutika
 - in Kombination mit konventionellen Basistherapeutika bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit gegenüber einer vorherigen Therapie mit einem oder mehreren konventionellen Basistherapeutika
 - in Kombination konventionellen Basistherapeutika bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit gegenüber einer vorherigen Therapie mit einem oder mehreren Basistherapeutika
 - in Kombination mit MTX bei Patienten, die zuvor nicht mit MTX behandelt worden sind
 - Baricitinib in Kombination mit Methotrexat (MTX) oder andere konventionellen synthetischen DMARDs (disease-modifying anti-rheumatic drugs) ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit moderater bis schwere Rheumatoider Arthritis bei gleichzeitigem Vorliegen von ungünstigen Prognosefaktoren, die entweder unzureichend auf eine vorherige Therapie mit konventionellen synthetischen DMARDs (cDMARDs, inklusive MTX) oder Tumornekrosefaktor- α -Blockern (TNF-Blocker) angesprochen haben oder eine Unverträglichkeit gegenüber diesen Therapien besteht.

- b) Monotherapie
 - bei Patienten mit Unverträglichkeit gegenüber MTX oder bei denen eine Behandlung mit MTX nicht angemessen ist
 - bei Patienten, die noch nicht mit MTX behandelt wurden.

- Baricitinib ist zugelassen zur Behandlung der moderaten bis schweren aktiven Rheumatoide Arthritis in erwachsenen Patienten, die Therapie-naiv sind, ein unzureichendes Ansprechen, oder eine Unverträglichkeit gegenüber Basistherapeutika (sowohl konventionelle, als auch biologische Basistherapeutika) gezeigt haben. Baricitinib kann als Monotherapie oder in Kombination mit konventionellen synthetischen Basistherapeutika eingesetzt werden.

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

siehe Übersicht zVT, Tabellen „I. Zweckmäßige Vergleichstherapie“ und „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet.“

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Rheumatoide Arthritis“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 13.10.2015 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab **980** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies **51** Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Abkürzungen

ACR	American College of Rheumatology
AE	adverse event
AHRQ	Agency for Health Research and Quality
AIMS	Abatacept in Inadequate responders to Methotrexate
ATB	absolute treatment benefit
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
AZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
BSR	British Society for Rheumatology
BUC	bucillamine
CCT	controlled clinical trials
CDER	Center for Drug Evaluation and Research
CI	confidence intervall
CRP	C-reactive protein
CSA	cyclosporine
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DAS	Disease Activity Score

DAS28	Disease Activity Score 28
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DMARD	Disease modifying anti-rheumatic drug
EMS	early morning stiffness
ES	Erosion Score
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESR	erythrocyte sedimentation rate
EULAR	European League Against Rheumatism
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
HAQ	Health Assessment Questionnaire
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IR	inadequate response
JSNS	Joint Space Narrowing Score
KI	Konfidenzintervall
KQ	key question
LEF	Leflunomid
MCMC	Markov chain Monte Carlo techniques
MRI	magnetic resonance imaging
MTC	Mixed-treatment comparisons
MTX	Methotrexate
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHR HSC	National Institute for Health Research Horizon Scanning Centre
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drug
PARPR	percentage of the annual radiographic progression rate
PBO	Placebo
QALY	Quality Adjusted Life Years
RA	rheumatoid arthritis
RCT	Randomized controlled trial
RR	risk ratio
SAE	serious adverse event
SASP	Sulfasalazine
SD	standard deviation
SF-36	Short Form 36
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SJC	swollen joint count
SSZ	sulfasalazine
TNF	tumour necrosis factor
TRIP	Turn Research into Practice Database
TSS	Total Sharp Score
VAS	Visual Analog Scale

<p>IQWiG, 2013 [17]. Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie bei der rheumatoiden Arthritis.</p>	<p>Fragestellung/Ziele: 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 Placebo-Kontrolle), jeweils als Zweitlinientherapie bei Patienten mit RA.</p> <p>Population: Erwachsene mit RA Intervention: Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel (bDMARDs)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abatacept (Orencia®) • Adalimumab (Humira®) • Anakinra (Kineret®) • Certolizumab pegol (Cimzia®) • Etanercept (Enbrel®) • Golimumab (Simponi®) • Infliximab (Remicade®) • Rituximab (MabThera®) • Tocilizumab (RoActemra®) <p>Kontrolle: Behandlung mit einem anderen bDMARD oder einem nicht biotechnologisch hergestellten Antirheumatikum oder die Behandlung ohne Therapieerweiterung (mit oder ohne Placebokontrolle)</p> <p>Die Anwendung der in den Studien eingesetzten Prüf- und Vergleichsinterventionen musste im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgen.</p> <p>Endpunkte: (siehe Anlage 1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remission • Symptomatik der RA (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 <p>Recherchezeitraum/Aktualität</p> <ul style="list-style-type: none"> • Recherche bis 09/2010 Einschluss nur von RCT, mindestens 6 Monate Studiendauer, dabei auch Herstelleranfragen und Studienregister-Recherche <p>Ergebnis /Fazit:</p>
--	---

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

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

Hinweis: Es wurden lediglich direkte Vergleiche extrahiert. Auf eine Darstellung der Placebovergleiche wurde verzichtet.

Anzahl relevanter Studien/Patienten: 3 (n= 438)

Abatacept; Adalimumab; Anakinra; Certolizumab pegol; Golimumab; Infliximab; Rituximab; Tocilizumab: Ergebnisse nur im Vergleich gegen Placebo

Etanercept

Ergebnisse im Vergleich gegen Placebo sowie:

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

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

	<p>Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, schwerwiegende Infektionen und die Gesamtrate der Infektionen.</p> <p>Für Etanercept gibt es (im Vergleich zu MTX) bei Patienten mit schwerer aktiver und progressiver RA</p> <ul style="list-style-type: none"> • einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Etanercept gegenüber MTX hinsichtlich der Remission, hinsichtlich der Symptomatik der RA bezogen auf schmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke, Schmerz, die globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten, die allgemeine Gesundheit sowie die Morgensteifigkeit, • keinen Beleg für einen Zusatznutzen hinsichtlich der strukturellen Gelenkveränderungen (wie Deformitäten, Versteifungen, Kontraktionen) aufgrund fehlender Daten, hinsichtlich des körperlichen Funktionsstatus, des sozialen Funktionsniveaus und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität jeweils aufgrund fehlender Daten • keinen Beleg für einen geringeren oder größeren Schaden durch eine der beiden Prüflinterventionen im Hinblick auf die Gesamt-mortalität und im Hinblick auf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, schwerwiegende Infektionen und die Gesamtrate der Infektionen. <p>Für Tocilizumab im Vergleich zu Adalimumab bei Patienten, die für eine Weiterbehandlung mit MTX nicht geeignet waren, gibt es</p> <ul style="list-style-type: none"> • einen Hinweis auf einen Zusatznutzen hinsichtlich der Remission, • keinen Beleg für einen Zusatznutzen hinsichtlich der Symptomatik der RA bezogen auf schmerzhafte Gelenke, geschwollene Gelenke, Schmerz, die globale Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Patienten und Fatigue, hinsichtlich des körperlichen Funktionsstatus und hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität – für strukturelle Gelenkveränderungen (wie Deformitäten, Versteifungen, Kontraktionen) und für das soziale Funktionsniveau lagen keine Daten vor, • keinen Beleg für einen größeren bzw. geringeren Schaden im Hinblick auf die Gesamtmortalität, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen, die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, schwerwiegende Infektionen und die Gesamtrate der Infektionen.
<p>IQWiG, 2015 [18].</p> <p>(Vorbericht) Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für ein DMP Rheumatoide Arthritis</p>	<p>Fragestellung/Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identifizierung aktueller, thematisch relevanter, evidenzbasierter Leitlinien • Extraktion der Empfehlungen und Kennzeichnung derjenigen Empfehlungen, die für die Versorgung von Patienten in einem DMP Rheumatoide Arthritis relevant sind. <p>Population: Patienten mit rheumatoider Arthritis</p> <p>Ergebnis /Fazit: Bei der medikamentösen Therapie wurden zu den folgenden Teilbereichen Empfehlungen identifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medikamentenübergreifende Empfehlungen zur Überprüfung der Therapieziele Remission und Minderung der Krankheitsaktivität sowie zum regelmäßigen Monitoring der medikamentösen Therapie • Empfehlungen zu krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Medikamenten (DMARD). Dargestellt sind Empfehlungen zur Verwendung von konventionellen DMARD (csDMARD) und sogenannten Biologika (bDMARD). Die Empfehlungen beziehen sich auf die Auswahl geeigneter Medikamente und Medikamenten-kombinationen in Abhängigkeit von der Krankheitsdauer, der Symptomatik, von vorangegangenen Therapieversuchen, vom klinischen Ansprechen und von der Verträglichkeit. Weitere Empfehlungen beziehen sich auf die Durchführung und das Monitoring der DMARD-Therapie. <ul style="list-style-type: none"> • [...]

4.4.4.2.2 Krankheitsmodifizierende Medikamente

4.4.4.2.2.1 Initiale Therapie mit csDMARD

Monotherapie

5 Leitlinien empfehlen den Einsatz von csDMARD zur Initialtherapie bei rheumatoider Arthritis. Dabei wird Methotrexat¹ (MTX) als Mittel der ersten Wahl genannt. Bei MTX-Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten werden alternativ auch Sulfasalazin oder Leflunomid zur Initialtherapie empfohlen (Empfehlungen DMP-relevant).

Eine Leitlinie empfiehlt zur Initialtherapie von DMARD-naiven Patienten generell den Einsatz von csDMARD unabhängig von einer zusätzlichen Glukokortikoidtherapie (Empfehlung potenziell DMP-relevant).

Eine Leitlinie gibt Empfehlungen zum Einsatz von Minocyclin² bei Patienten mit früher RA und niedriger, moderater beziehungsweise hoher Krankheitsaktivität und ohne ungünstige prognostische Faktoren (Empfehlungen potenziell DMP-relevant).

2 Leitlinien empfehlen bis zum Eintritt der Wirkung der Initialtherapie (Mono- oder in Kombination) die additive Gabe von Glukokortikoiden. In Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik sollten die Glukokortikoide aber so schnell wie möglich wieder ausgeschlichen werden (Empfehlungen DMP-relevant).

Kombinationstherapie mehrerer csDMARD

2 Leitlinien empfehlen eine Kombinationstherapie³ von csDMARD, wenn eine Monotherapie nicht zielführend ist. Eines der csDMARD sollte dabei Methotrexat¹ sein, jedoch nur wenn keine Kontraindikationen vorliegen (Empfehlungen DMP-relevant).

Aufgrund der im Vergleich zu anderen Kombinationstherapien erhöhten Toxizität gibt eine Leitlinie eine negative Empfehlung für den Einsatz von Methotrexat¹ in Kombination mit Leflunomid (Empfehlung potenziell DMP-relevant).

Eine Leitlinie gibt die Empfehlung im Falle einer Kombinationstherapie³ bei DMARD-naiven Patienten (unabhängig von einer Glukokortikoid-Therapie), csDMARD einzusetzen (Empfehlung potenziell DMP-relevant).

2 Leitlinien geben Empfehlungen, dass Patienten, die nach einer csDMARD-Monotherapie noch moderate beziehungsweise hohe Krankheitsaktivität (und Vorliegen ungünstiger prognostischer Faktoren) aufweisen, auf eine Kombinationstherapie³ mit 2 oder 3 csDMARD wechseln sollten (Empfehlungen potenziell DMP-relevant).

Eine Leitlinie gibt bei Patienten, die nicht angemessen auf die Initialtherapie ansprechen, der Kombinationstherapie³ mit csDMARD den Vorzug vor einer sequenziellen Monotherapie (Empfehlung potenziell DMP-relevant).

4.4.4.2.2.2 Kombinationstherapie csDMARD und bDMARD

Insgesamt 5 Leitlinien geben Empfehlungen zur Kombinationstherapie csDMARD und bDMARD.

4 Leitlinien empfehlen bei unzureichendem Ansprechen einer csDMARD-Therapie (Mono- oder Kombinationstherapie) eine Kombination³ aus csDMARD und biologischen DMARD (bDMARD). Die Indikationsstellung sollte durch einen Rheumatologen erfolgen. 3 Leitlinien empfehlen explizit die Kombination³ von Methotrexat¹ und einem Biologikum (Empfehlungen sind DMP-relevant).

Eine Leitlinie empfiehlt bei Patienten mit früher RA, hoher Krankheitsaktivität und gleich-zeitigem Vorliegen ungünstiger prognostischer Faktoren eine Initialtherapie mit Infliximab und Methotrexat¹ (Empfehlung potenziell DMP-

	<p>relevant).</p> <p>4.4.4.2.2.3 Therapie mit bDMARD Insgesamt 8 Leitlinien geben Empfehlungen zur Therapie mit bDMARD.</p> <p>Eine Leitlinie gibt eine negative Empfehlung für eine Therapie mit TNF-α-Antagonisten bei Patienten mit schwerer, aktiv-entzündlicher und etablierter RA, wenn zuvor nicht mit Methotrexat¹ oder anderen csDMARD behandelt wurde (Empfehlung potenziell DMP-relevant).</p> <p>Eine Leitlinie empfiehlt, Patienten mit Unverträglichkeit von Methotrexat und mit moderater bis schwerer RA zur Kontrolle der Krankheitsaktivität mit intravenös appliziertem Tocilizumab zu behandeln. Dagegen sollten Patienten, die nicht ausreichend auf Methotrexat¹ ansprechen, aber keine Unverträglichkeitsreaktion zeigen, weiter mit Methotrexat¹ behandelt werden (Empfehlungen potenziell DMP-relevant).</p> <p>Eine Leitlinie empfiehlt, für DMARD-naive Patienten mit hoher Krankheitsaktivität und Vorliegen ungünstiger prognostischer Faktoren eine Therapie mit TNF-α-Antagonisten in Erwägung zu ziehen (Empfehlung potenziell DMP-relevant).</p> <p>3 Leitlinien empfehlen, die Therapie von TNF-α-Antagonisten auf Biologika mit anderen Wirkmechanismen oder andere TNF-α-Antagonisten umzustellen, wenn die Wirksamkeit ausbleibt oder die Behandlung wegen Nebenwirkungen abgebrochen werden muss (Empfehlungen potenziell DMP-relevant).</p> <p>3 Leitlinien empfehlen zum Wechsel von Nicht-TNF-α-Antagonisten Biologika auf TNF-α-Antagonisten, sollte die gewünschte klinische Wirkung ausbleiben oder wenn die Therapie wegen Nebenwirkungen abgebrochen werden muss (Empfehlungen potenziell DMP-relevant).</p> <p>Eine Leitlinie empfiehlt den Einsatz von Tofacitinib⁴ bei Patienten mit RA, wenn alle Behandlungsversuche mit bDMARD ausgeschöpft wurden und trotzdem keine Verbesserung zu verzeichnen ist (Empfehlung potenziell DMP-relevant).</p> <p>2 Leitlinien geben Empfehlungen zur Behandlung mit Rituximab⁵. Rituximab wird für Patienten mit Kontraindikationen gegen TNF-α-Antagonisten und für Patienten mit hoher Krankheitsaktivität, bei denen die Behandlung mit einem oder mehreren Biologika erfolglos geblieben ist, empfohlen. Eine Leitlinie weist auf die besondere Effektivität von Rituximab bei Patienten mit positivem Rheumafaktor oder positivem Anti-CCP-Ak-Wert hin (Empfehlungen DMP-relevant).</p> <p>¹ Nicht alle Methotrexat-Präparate haben eine Zulassung zur Behandlung von RA bzw. es sind nicht alle Darreichungsformen für die Indikation rheumatoide Arthritis zugelassen. ² Gemäß Fachinformation ist Minocyclin in Deutschland nicht für den Anwendungsbereich rheumatoide Arthritis zugelassen ³ Es ist im Einzelfall zu prüfen, ob die Medikamente auch für die in den Leitlinien jeweils genannten Kombinationstherapien zugelassen sind. ⁴ Tofacitinib ist in Deutschland nicht für den Anwendungsbereich rheumatoide Arthritis ⁵ Gemäß Fachinformation ist Rituximab in Deutschland nur in der intravenösen Darreichungsform für den Anwendungsbereich rheumatoide Arthritis zugelassen</p>
<p>G-BA, 2007 [12]. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Leflunomid.</p>	<p>Wirkstoff: Leflunomid (Arava®)</p> <p>Indikation: Rheumatoide Arthritis</p> <ul style="list-style-type: none"> • In fortgeschrittenen Krankheitsstadien hat sich Leflunomid als ähnlich wirksam erwiesen wie MTX oder SSZ. Unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten bietet es sich als Mittel der zweiten oder dritten Wahl an. Bei therapierefraktären Verläufen kann sein Einsatz erwogen werden bevor auf einen TNF Alpha Blocker umgestellt wird. Die Überlegenheit einer Kombination von Leflunomid mit einem Tumornekrosefaktor (TNF) Alpha Blocker gegenüber einer TNF Alpha Blocker Monotherapie ist durch randomisierte kontrollierte Studien nicht belegt. Vergleichende

	<p>Studien zur Kombination von TNF Alpha Blockern mit MTX gibt es nicht. Es ist bisher kein TNF Alpha Blocker explizit für eine Kombinationstherapie mit Leflunomid zugelassen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei ungesichertem Nutzen und erhöhtem Risiko für toxische Nebenwirkungen ist eine Kombinationstherapie von Leflunomid mit TNF Alpha Blockern in der Regel unwirtschaftlich. Für den Fall einer Unverträglichkeit von MTX auch in niedrigeren Dosierungen bzw. Vorliegen von Kontraindikationen, die den Einsatz von MTX ausschließen, sind die TNF Alpha Inhibitoren Adalimumab und Etanercept auch als Monotherapie zugelassen. Bei Versagen einer Therapie mit TNF Alpha Blockern stehen für diese Situation zugelassene Biologicals wie Abatacept oder Rituximab zur Verfügung.
<p>G-BA, 2007 [13]. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie/AMR in Anlage 4: Therapiehinweis zu Adalimumab</p>	<p>Wirkstoff: Adalimumab (zum Beispiel Humira®) Indikation Rheumatoide Arthritis und Psoriasis-Arthritis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Behandlung mit TNF-alpha-Hemmern stellt dabei eine Alternative zur Reduktion der Symptomatik und Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit bei Patienten mit aktiver Rheumatoider Arthritis oder Arthritis psoriatica dar, wenn eine Therapie mit allen individuell indizierten DMARDs und deren Kombinationen, mindestens jedoch 2 einschließlich Methotrexat (MTX) — soweit keine Kontraindikationen dafür vorliegen — bis zur individuell angezeigten Höchstdosis (in der Regel 20 bis 25 mg pro Woche, ggf. als Injektion und ggf. Folsäure- bzw. Folsäurepräparate), erfolglos geblieben ist. Diese müssen lange genug (in der Regel je nach DMARD mindestens jeweils 3 bis 6 Monate) in adäquater Dosis und unter fachlich kompetenter Überwachung eingesetzt worden sein. • Für einen breiten Einsatz von Adalimumab als erstes DMARD bei neu diagnostizierter Rheumatoider Arthritis fehlen derzeit u. a. evaluierte prädiktive Faktoren für den Krankheitsverlauf, die eine ausreichend sichere Auswahl der Patienten mit schwerer progressiver Arthritis in frühen Krankheitsstadien ermöglichen würde. In der Regel ist die Primäranwendung daher bei der derzeitigen Studienlage nicht angezeigt. Bei seltenen individuellen Besonderheiten (Kontraindikationen gegen alle DMARDs oder hohe Krankheitsprogression) kann ein frühzeitiger Einsatz von TNF-alpha-Hemmern angemessen sein. • Bei der Wahl eines TNF-alpha-Hemmers können aus medizinisch-therapeutischer Sicht aufgrund der derzeitigen Studienlage oder evidenzbasierter Leitlinien bei der Indikation Rheumatoide Arthritis keine allgemeinen Prioritäten gesetzt werden. • Bei der Indikation Psoriasis-Arthritis ist der unterschiedliche Zulassungsstatus bzgl. der Hautmanifestation der Psoriasis zu beachten, insbesondere da die Zulassung von Etanercept und Infliximab die Anwendung bei Arthritis psoriatica und bei therapieresistenter mittelschwerer bis schwerer Plaque psoriasis abdeckt. Die voraussichtlichen Therapiekosten für das ausgewählte Präparat stellen damit bei Beginn einer TNF-alpha- Therapie den wesentlichen Gesichtspunkt bei der Produktwahl dar. Davon kann abgewichen werden, wenn individuelle klinische Faktoren (z. B. Neben- und Wechselwirkungen) bzw. die spezifischen Eigenschaften oder die Anwendungsmodalitäten des Arzneimittels eine nachvollziehbare Kontraindikation darstellen oder die bevorzugte Anwendung im Einzelfall begründen. Auch die Praxisausstattung (z. B. Lagerungsmöglichkeit für Infusionen und Nachüberwachung beim Einsatz von Infliximab) begründet keine unwirtschaftliche Produktwahl. • Ein Ansprechen auf die Therapie ist bereits nach 1 bis 2 Wochen zu erwarten. Soweit auch nach 3 Monaten kein deutliches klinisches Ansprechen (klinische Symptomatik, DASScore, Labor) zu verzeichnen ist, ist die Therapie mit Adalimumab abzusetzen. • Eine Dosiserhöhung durch Verkürzung des Intervalls auf wöchentlich 40 mg bei Patienten mit einer Adalimumab-Monotherapie ist in der Regel unwirtschaftlich.
<p>G-BA, 1999 [11]. Arzneimittel-</p>	<p>Wirkstoff: Etanercept (z.B. Enbrel®) Wirksamkeit</p>

richtlinien: Etanercept	<p>Etanercept wurde in mehreren klinischen Phase II und Phase III Studien an erwachsenen Patienten mit rheumatoider Arthritis allein oder in Kombination mit Methothrexat erprobt. Gegenüber Plazebo zeigte sich eine signifikante Verbesserung hinsichtlich der Entzündungsaktivität und der Funktionseinschränkungen.</p> <p>Die Wirksamkeit der Therapie zeigte sich nach ein bis zwei Wochen und war dosisabhängig. Nach Absetzen der Therapie kam es überwiegend innerhalb von 4 Wochen zu einem Wiederaufflammen der Symptome.</p> <p>Unter der Kombinationsbehandlung mit Etanercept und Methotrexat konnte eine klinische Besserung auch bei Patienten erreicht werden, die zuvor auf Methotrexat allein nicht oder unzureichend angesprochen hatten. Es liegen bisher keine Erfahrungen zur Langzeitbehandlung über mehr als 36 Monate vor. Weiterhin ist offen, ob es sich ausschließlich um eine kurzfristige symptomatische Therapie handelt oder ob Etanercept den natürlichen Krankheitsverlauf mit Destruktion der Gelenke aufhalten kann.</p> <p>Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise</p> <p>Voraussetzung für den Einsatz von Etanercept als Behandlungsalternative ist das Versagen aller im individuellen therapeutischen Verlauf angemessenen Basismedikationen. Die Erfahrungen mit dem Präparat sind noch begrenzt. Aufgrund der Zytokinhemmung können Langzeitwirkungen bzw. Nebenwirkungen noch nicht abgeschätzt werden. Es ist zu empfehlen, vor Verordnung von Etanercept unter Einbeziehung rheumatologischen Sachverständes eine strukturierte Zweitmeinung (z. B. Clearingstelle bei der KV) einzuholen.</p>
----------------------------	---

Therapieerfahrene Patienten bzw. gemischte Patientenpopulation (therapienaiv und therapieerfahren)

<p>Lethaby A et al., 2013 [25]. Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis.</p>	<p>1. Fragestellung To update the previous Cochrane systematic review published in 2003 assessing the benefits and harms of etanercept for the treatment of RA. In addition, we also evaluated the benefits and harms of etanercept plus DMARD compared with DMARD monotherapy in those people with RA who are partial responders to methotrexate (MTX) or any other traditional DMARD.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Extraktion fokussiert auf Patienten die <u>vorbehandelt</u> sind → What happens to people with rheumatoid arthritis who take etanercept plus traditional DMARDs (methotrexate or sulphasalazine) after they have NOT improved with traditional DMARDs alone</p> <p>Intervention: Etanercept</p> <p>Vergleiche/Komparatoren: siehe Ergebnisteil</p> <p>Endpunkte <u>Primär:</u> The set of efficacy measures includes: 1) tender joint count; 2) swollen joint count; 3) patient assessment of pain using 10-cm visual analogue scale or Likert scale; 4) patient global assessment of disease activity; 5) physician global assessment of disease activity using 10-cm visual analogue scale or Likert scale; 6) patient assessment of functional ability as measured by a validated scale such as the Health Assessment Questionnaire (HAQ), which is a standardised, validated scale used in people with arthritis; 7) acute phase reactants such as ESR or CRP; 8) Radiographic bone changes are accepted as part of the core set of disease activity measures in studies of a minimum of 12 months' duration.</p> <p><u>Sekundär:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • health-related quality of life (HRQoL) such as the Short Form (SF)-36, when available; • adverse events (AEs); • withdrawals from the study (total, due to lack of efficacy, due to AEs and death). <p>Einschlusskriterien für Primärstudien: RCTs or controlled clinical trials (CCTs) (minimum 24 weeks' duration)</p> <p>Suchzeitraum: 1966 bis 2003; 2003 bis 01/2012 (Update)</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 9 (n = 2800)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung <u>Allgemein:</u> The trials were generally of moderate to low risk of bias, the majority funded by pharmaceutical companies. Follow-up ranged from six months to 36 months.</p>

	<p>What happens to people with rheumatoid arthritis who take etanercept plus traditional DMARDs (methotrexate or sulphasalazine) after they have NOT improved with traditional DMARDs alone:</p> <p><u>ACR 50 (number of tender or swollen joints and other outcomes such as pain and disability)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 38 more people out of 100 had a 50% improvement in symptoms after six months to three years compared with people taking a DMARD alone (38% absolute improvement). 79 people out of 100 on etanercept plus DMARDs had a 50% improvement in symptoms. 41 people out of 100 on DMARDs alone had a 50% improvement in symptoms <p><u>Disease activity</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 22 more people out of 100 were considered to have low disease activity of their rheumatoid arthritis from six months to three years on etanercept with DMARDs (22% absolute improvement). - 46 people out of 100 on etanercept plus DMARDs were considered to have low disease activity of their rheumatoid arthritis. - 24 people out of 100 on DMARDs alone were considered to have low disease activity of their rheumatoid arthritis. <p><u>Disability</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - People who took etanercept plus a DMARD rated the change in their disability to be 0.36 points lower on a scale of 0 to 3 after six months to three years compared with people who took a DMARD alone (12% absolute improvement). - People who took etanercept plus a DMARD rated the change in their disability to be between 0.51 and 1.08 on a scale of 0 to 3 after six months to three years. - People who took a DMARD alone rated the change in their disability to be between 0.15 and 0.72 on a scale of 0 to 3 after six months to three years. <p><u>X-rays of the joints</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - When all people in all the studies were considered, joint damage improved slightly in those who received combined treatment with etanercept plus DMARD compared with DMARD or etanercept alone after 12 to 36 months. Joint damage in people whom DMARDs were not working and received combined treatment with etanercept plus DMARD was similar to those given a DMARD alone, but this result might be due to low numbers of people in this group. <p>4. Fazit der Autoren: Etanercept 25mg administered subcutaneously twice weekly together with MTX was more efficacious than either etanercept or MTX monotherapy for ACR50 and it slowed joint radiographic progression after up to three years of treatment for all participants (responders or not). There was no evidence of a difference in the rates of infections between groups.</p>
<p>Ruiz GV et al., 2014 [41]. Certolizumab pegol (CDP870) for rheumatoid arthritis in adults</p>	<p>1. Fragestellung/Zielsetzung To assess the clinical benefits and harms of certolizumab pegol (CDP870) in patients with RA who have not responded well to conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs).</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Adults (18 years of age and older) with RA who have persistent disease activity despite current or previous use of conventional DMARDs.</p> <p>Intervention: Certolizumab pegol (CDP870) at any dose</p> <p>Komparator: Placebo or any DMARD including other biologic agents used to treat RA</p> <p>Endpunkte <i>Major Endpoints:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • The proportion of patients achieving an ACR50 • Health-related quality of life, such as the Health Assessment Questionnaire

(HAQ) or Short Form Health Survey (SF-36)

- Disease Activity Score (DAS28 or other versions of DAS)
- Radiological changes (erosion score (ES), modified total Sharp score, joint space narrowing)
- Serious adverse events
- All withdrawals
- Withdrawals due to adverse events

Minor Endpoints:

- ACR20 and ACR70
- Frequency of adverse events

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): We searched the Cochrane Central Register of Controlled Trials (The Cochrane Library 2014, Issue 5), MEDLINE, EMBASE, Scopus, TOXLINE, Web of Knowledge; websites of the US Food and Drug Administration (FDA) and European Medicines Evaluation Agency (EMA); reference lists of articles; and searched <http://clinicaltrials.gov>. The searches were updated from 2009 (date of last search for the original review) to 5 June 2014.

Anzahl eingeschlossener Studien/Patienten (Gesamt): Eleven trials were included in this update. Ten (4324 patients) were included in the pooled analysis for benefits, five more than previously, and 10 (3711 patients) in the pooled analysis for harms, four more trials (1930 patients) than previously. The duration of follow-up varied from 12 to 52 weeks and the range of doses of certolizumab pegol varied from 50 to 400 mg given subcutaneously (sc). In phase III trials, the control was placebo plus MTX in five trials and placebo in four trials.

Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias zur Bewertung des Verzerrungsrisikos auf Einzelstudienbene, GRADE zur Bewertung der overall quality of evidence

3. Ergebnisdarstellung

Quality of Evidence

- The quality of the evidence found in the trials included in this review was high. Studies had high standards for treatment allocation, concealment and blinding, but there may have been a risk of attrition bias.
- The risk of bias was low and the quality of evidence was downgraded to moderate because of high rates of dropouts (> 20%) in most of the trials. We did not find any problems with inconsistency, indirectness, imprecision or publication bias.

Wirksamkeit:

- Statistically significant improvements were observed at 24 weeks with the approved dose of 200 mg certolizumab pegol every other week, in
 - 1) American College of Rheumatology (ACR) 50% improvement: 27% absolute improvement (95% CI 20% to 33%), risk ratio (RR) 3.80 (95% CI 2.42 to 5.95); moderate quality of evidence
 - 2) the Health Assessment Questionnaire (HAQ): -12% absolute improvement (95% CI -9% to -14%), mean difference (MD) - 0.35 (95% CI -0.43 to -0.26) (scale 0 to 3); moderate quality of evidence
 - 3) Disease Activity Score (DAS) remission improvement: absolute improvement 11% (95% CI 8% to 15%), RR 8.47 (95% CI 4.15-17.28);
 - 4) radiological changes: erosion score (ES) absolute improvement -0.29% (95% CI -0.42% to -0.17%), MD -0.67 (95% CI -0.96 to -0.38) (scale 0 to 230); moderate quality of evidence

Sicherheit:

- Serious adverse events were statistically significantly more frequent for certolizumab pegol (200 mg every other week) with an absolute rate difference of 4% (95% CI 2% to 6%), Peto odds ratio (OR) 1.77 (95% CI

	<p>1.27 to 2.46).; moderate quality of evidence</p> <ul style="list-style-type: none"> • There was a statistically significant increase in all withdrawals in the placebo groups (for all doses and all follow-ups) with an absolute rate difference of -34% (95% CI -18% to -50%), RR 0.42 (95% CI 0.36 to 0.50); moderate quality of evidence • There was a statistically significant increase in all withdrawals due to adverse events in the certolizumab groups (for all doses and all follow-up) with an absolute rate difference of 2% (95% CI 1% to 3%), Peto OR 1.66 (95% CI 1.15 to 2.37). moderate quality of evidence <p>4. Fazit der Autoren: The results and conclusions did not change from the previous review. There is moderate-level evidence from randomised controlled trials that certolizumab pegol alone or combined with methotrexate is beneficial in the treatment of RA. Adverse events were more frequent with active treatment. We found a potential risk of serious adverse events.</p>
<p>Singh JA et al., 2010 [48]. Golimumab for rheumatoid arthritis</p>	<p>1. Fragestellung to compare the efficacy and safety of golimumab (alone or in combination with DMARDs or biologics) to placebo (alone or in combination with DMARDs or biologics) in randomized or quasi-randomized clinical trials in adults with RA.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Adults with RA</p> <p>Intervention: Golimumab alone or in combination with DMARDs or biologics</p> <p>Komparator: Placebo plus methotrexate or golimumab alone or in combination with DMARDs or biologics compared to other DMARDs or biologics.</p> <p>Endpunkte <u>Primär:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ACR50 defined as 50% improvement in both tender and swollen joint counts and 50% improvement in three of the five following variables: patient global assessment, physician global assessments, pain scores, HAQ score, and acute phase reactants (Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) or C-Reactive Protein (CRP)) 2) Safety: Safety as assessed by <ol style="list-style-type: none"> a) number and type of AEs and SAEs b) withdrawals: (i) Total, (ii) due to lack of efficacy, (iii) due to AEs c) death <p><u>Sekundär:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ACR20 and ACR70 defined as 20% and 70% improvement in variables defined above under the primary outcome (Felson 1995). 2) Changes in either DAS, a composite index of tender and swollen joint counts, patient global assessment and ESR (van der Heijde 1993) or DAS28 score (Prevoo 1995). In an occasional case, where median was presented instead of mean, due to large sample size we used median to substitute for mean and calculated standard deviation from the interquartile range. 3) Proportion achieving a "good state": (a) good EULAR response – defined by a decrease in DAS or DAS28 of ≥ 1.2 from baseline with a final DAS < 2.4 (or DAS 28 < 3.2); (b) low disease activity defined by DAS < 2.4 or DAS28 ≤ 3.2; (c) remission defined as DAS < 1.6 or DAS28 < 2.6. We used good EULAR response based on ESR, where data were presented for both ESR- and CRP-based outcomes. 4) Quality of Life, measured by SF-36 and the proportion achieving minimally clinically important difference on HAQ ≥ 0.22. 5) Radiographic progression, as measured by Larsen/Sharp/modified Sharp scores.

	<p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Bis 04/2010</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 (n = 1231 in aktiven Armen, n = 483 in Placebo-Armen)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias tool</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Four RCTs with 1231 patients treated with golimumab and 483 patients treated with placebo were included. Of these, 436 were treated with the FDA-approved dose of golimumab 50 mg every four weeks. Compared to patients treated with placebo + MTX, patients treated with the FDA-approved dose of golimumab + MTX were 2.6 times more likely to reach ACR50 (95% CI 1.1, 95% CI 0.9 to 1.2; P=0.44), and 0.5 times as likely to have overall withdrawals (95% CI 0.3 to 0.8; P=0.005). Golimumab-treated patients were significantly more likely to achieve remission, low disease activity and improvement in functional ability compared to placebo (all statistically significant). No significant differences were noted between golimumab and placebo regarding SAEs, infections, serious infections, lung infections, tuberculosis, cancer, withdrawals due to AEs and inefficacy and deaths. No radiographic data were reported.</p> <p>Concomitant methotrexate: Since all 4 included studies had one or more arm with background methotrexate, we combined all doses of golimumab with concomitant methotrexate to obtain estimates for efficacy and safety of golimumab when used with concomitant methotrexate. We found that golimumab was statistically significantly more efficacious than control in all efficacy outcomes. For safety outcomes, we found that there was no statistically significant difference between golimumab and placebo, except in withdrawals where there was statistically significantly more total withdrawals in the placebo arm, because of statistically significantly more withdrawals due to inefficacy in the placebo group.</p> <p><u>Use in patients who have methotrexate-failure versus biologic failure:</u> Only one study enrolled patients who had failed biologics (Smolen 2009). A detailed comparison was not done since there was only one study in patients with biologic-failure.</p> <p><u>Single biologic DAMRD agent versus combination biologic therapy:</u> None of the studies included combination biologic therapy, therefore this comparison could not be done.</p> <p><u>DMARD-naive versus not naive:</u> Only one study (Emery 2009) recruited methotrexate naive patients, therefore this comparison was not done.</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Golimumab improves the number of tender or swollen joints and other outcomes such as pain and disability (ACR 50). Golimumab increases the number of people in remission. Slightly more people who take Golimumab will have minor side effects (such as a minor infection), but this may be the result of chance. There is no difference in the number of people who will have a SAE, compared to people who took a placebo. We do not have precise information about side effects and complications. This is particularly true for rare but serious side effects. Possible side effects may include a serious infection or upper respiratory infection. Rare complications may include certain types of cancer.</p> <p>5. Hinweise FBMed:</p> <p>Analysen beinhalten sowohl Patienten, die therapienaiv als auch vorbehandelt waren.</p>
<p>Singh JA et al., 2010 [47]. Tocilizumab for rheumatoid</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To assess the efficacy and safety of tocilizumab in patients with RA using the data from published randomized or quasi-randomized controlled trials.</p> <p>2. Methodik</p>

<p>arthritis (Review)</p>	<p>Population: Adult RA patients</p> <p>Intervention: Tocilizumab alone or in combination with DMARDs or biologics</p> <p>Komparator: Placebo or other DMARDs or biologics</p> <p>Endpunkte <u>Primär</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Major efficacy outcome (binary): ACR50 defined as 50% improvement in both tender and swollen joint counts and 50% improvement in three of the following five variables: patient's global assessment, physician's global assessment, pain scores, HAQ score and acute phase reactants (Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) or C-Reactive Protein (CRP). 2) Safety: as assessed by the number and type of AEs and SAEs, withdrawals due to lack of efficacy, withdrawals due to AEs, overall withdrawals and death. <p><u>Sekundär</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ACR20 and ACR70 defined as 20% and 70% improvement in variables defined above under primary outcome. 2) Continuous: changes in either DAS, a composite index of tender and swollen joint counts, patient global assessment and ESR (van der Heijde 1993) or DAS28 score. 3) Proportion achieving a 'good state': <ol style="list-style-type: none"> a) good EULAR response, defined by a decrease in the DAS or DAS 28 of > 1.2 from baseline with a final DAS < 2.4 (or DAS 28 < 3.2); b) low disease activity, defined by DAS < 2.4 or DAS28 < 3.2; c) remission, defined as DAS < 1.6 or DAS28 < 2.6. 4) Quality of life measured by SF-36 (which has eight domain scores and two summary scores, physical and mental component summary; all continuous data) and function measured by HAQ score or modified HAQ calculated as score changes and the proportion achieving minimally clinically important difference on HAQ ≥ 0.22. 5) Radiographic progression, as measured by modified Sharp scores <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Bis 2009</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 (n = 3334).</p> <p>Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien: Cochrane Risk of Bias und GRADE</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Of the eight included studies, only <u>one included patients with prior TNF-biologic failure</u> (Emery 2008 (RADIATE)); <u>all others included patients who had failed methotrexate or other traditional DMARDs.</u></p> <p>1 RCT im direkten Vergleich gegen DMARDs¹ relevant.</p> <p>Best estimate of what happens to people with RA who have not improved with methotrexate alone, who take tocilizumab for rheumatoid arthritis: <u>ACR50 (number of tender or swollen joints and other doctor or patient-assessed aspects of rheumatoid arthritis)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 31 people out of 100 who took tocilizumab experienced improvement in the symptoms of their rheumatoid arthritis. • 10 people out of 100 who took placebo experienced improvement. • 11 more people experienced improvement with tocilizumab. <p><u>Side effects</u></p>

¹ Nishimoto 2007 (SAMURAI) *published data only*. 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. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2007; 66:1162–7.

- 5 people out of 100 dropped out of studies of tocilizumab because of the side effects.
 - 3 people out of 100 who took placebo dropped out of the studies.
 - 2 more people had side effects with tocilizumab.
- Subgruppenanalysen:
- Concomitant methotrexate versus no methotrexate: tocilizumab was significantly better than placebo in achieving ACR 20/50/70 rates by a factor of 2.5 to 5.9, in patients with and without methotrexate.
 - Use in patients who have methotrexate/DMARD failure versus biologic failure: tocilizumab seemed effective in both those who had failed methotrexate and those that failed biologics compared to placebo (See 'Data and analyses' 15). The relative risk ratios were much higher favoring tocilizumab in biologic failure compared to methotrexate/DMARD failure.
- We were unable to perform two other pre-specified subgroup analyses in the absence of data: DMARD-naive versus not naive, and single versus multiple biologic.

Comparison 15. Tocilizumab versus placebo (use in patients with MTX/DMARD failure versus biologic failure)

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 ACR20	7	3288	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	2.51 [1.99, 3.18]
1.1 MTX/DMARD failure	6	2790	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	2.35 [1.87, 2.95]
1.2 Biologic failure	1	498	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	4.05 [2.50, 6.57]
2 ACR50	7	3288	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	3.80 [2.37, 6.10]
2.1 MTX/DMARD failure	6	2790	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	3.56 [2.13, 5.95]
2.2 Biologic failure	1	498	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	6.07 [2.70, 13.64]
3 ACR70	7	3288	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	5.03 [2.32, 10.91]
3.1 MTX/DMARD failure	6	2790	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	4.83 [2.05, 11.40]
3.2 Biologic failure	1	498	Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	7.10 [1.72, 29.35]

4. Fazit der Autoren:
Tocilizumab is beneficial in decreasing RA disease activity and improving function. Tocilizumab treatment was associated with significant increase in cholesterol levels and in total AEs. Larger safety studies are needed to address these safety concerns.

Katchamart W et al., 2010 [20].
Methotrexate monotherapy versus methotrexate combination therapy with non-biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis.

- 1. Fragestellung**
To evaluate the efficacy and toxicity of MTX monotherapy compared to MTX combination with non-biologic DMARDs in adult with RA.
- 2. Methodik**
- Population:** Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit rheumatoider Arthritis, sowohl DMARD naiv als auch therapieerfahren
- Intervention:** MTX kombiniert mit anderen nicht-biologischen DMARDs
- Komparator:** MTX-Monotherapie oder MTX plus Placebo
- Endpunkt**
- Wirksamkeit: Anzahl schmerzempfindlicher/geschwollener Gelenke, Schmerzempfinden, ACR Ansprechen/Remission (20,50,70), VAS, DAS (28), EULAR Ansprechen
 - Sicherheit: Nebenwirkungen
 - Studienabbrüche: aufgrund mangelnder Wirksamkeit und/oder Nebenwirkungen
- Suchzeitraum** (Aktualität der Recherche): up to 2009
- Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten** (Gesamt): 19 (n=2025)
- Qualitätsbewertung der Studien:** Cochrane Risk of Bias

3. Ergebnisdarstellung

Die Wirksamkeitsanalyse wurde in 3 Gruppen stratifiziert:

1. "DMARD naive, parallel strategy" (→refers to trials where patients who never received DMARDs (including MTX) were randomised to start MTX alone or MTX plus another DMARD): Basierend auf sechs Studien. Untersuchte Kombinationen: MTX+SSZ; MTX+CSA, MTX+doxycycline. Alle eingeschlossenen Patienten hatten eine frühe rheumatoide Arthritis mit einer Dauer von <1 Jahr.
2. "MTX inadequate response, step-up strategy" (→refers to trials where patients with inadequate response to MTX were randomised to continue the use of MTX alone or to add a second DMARD): Basierend auf 5 Studien in den Patienten mit MTX weiterbehandelt wurden (plus placebo) oder ein zweites DMARD hinzugefügt wurde: MTX + leflunomide (LEF), MTX+CSA, MTX+intramuscular gold, MTX + levofloxacin, oder MTX + zolendronic acid.
3. "Non-MTX DMARDs inadequate response, step-up strategy" (→refers to trials where patients with inadequate response to DMARDs (other than MTX) were randomly switched to MTX alone or MTX plus another DMARD): Basierend auf 8 Studien. Untersuchte Kombinationen (MTX + SSZ; MTX + azathioprine, MTX + chloroquine, MTX + SSZ + hydroxychloroquine, MTX + bucillamine, MTX + previous DMARDs inclusive: gold, D-penicillamine , BUC, and SSZ.

Hauptanalyse basierend auf Parameter „Studienabbrüche aufgrund mangelnder Wirksamkeit oder Nebenwirkungen“):

- Studienabbrüche aufgrund mangelnder Wirksamkeit oder Nebenwirkungen allgemein: Es zeigten sich keine stat. signifikanten Vorteile unter einer Kombinationstherapie gegenüber einer Monotherapie mit MTX, sowohl bei der gepoolten Analyse als auch bei den definierten Subgruppen (*Hinweis: Stat. signifikante Heterogenität bei der Gruppe Patienten die vorher auf eine DMARD Therapie angesprochen hatten*)
- Ergebnisse zu der Subgruppe der DMARD-naiven Patienten:
 - Informationen über Studienabbrüche aufgrund von fehlender Wirksamkeit lagen in 5 von 6 Studien vor (insgesamt 405 Patienten). Eine MTX Kombinationstherapie wies weniger Patienten auf die die Studie abbrechen, verglichen mit der MTX-Monotherapie, bei jedoch keiner stat. Signifikanz.
- Wirksamkeit allgemein: Es zeigte sich eine stat. signifikante Schmerzreduktionen und eine Verbesserung der körperlichen Funktion unter der MTX Kombinationstherapie, aber nur bei Patienten die bei denen eine vorherige MTX Therapie versagt hatte (absolute RD: -9.72%, 95%KI: -14.7%; -4.75% für Schmerzen / MD: -0.28, 95%KI: -0.36; -0.21 für körperliche Funktion).
- Ergebnisse zu der Subgruppe der DMARD-naiven Patienten:
 - Keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Anzahl an schmerzempfindlichen/geschwollenen Gelenken, Schmerz, Patient global assessment, Erythrozytensedimentationsrate (ESR) und C-reaktives Protein (CRP).
 - Zum Endpunkt ACR Ansprechen lagen Informationen aus 3 der 6 Studien vor (insgesamt 287 Patienten). Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen MTX Monotherapie und einer Kombinationstherapie mit MTX, außer in einer Studie, die einen Vorteil der Kombinationstherapie mit CSA für den Endpunkt ACR 70 Ansprechen (RR: 2.41; 95% KI 1.07 - 5.44) aufwies.
 - Zum EULAR Ansprechen lagen in 3 Studien (insgesamt 368 Patienten) Informationen vor. Es zeigte sich kein stat. signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.
 - Stat. signifikanter Unterschied im HAQ Score zugunsten der Kombinationstherapie (WMD: 0.1; 95% KI 0.09 - 0.11; basierend auf 2

	<p>Studien).</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Kleine aber stat. signifikante Reduktion unter der Kombinationstherapie hinsichtlich der (radiografischen) Progression (WMD: -3.15; 95% KI: -5.85 bis -0.45; basierend auf 2 Studien). <ul style="list-style-type: none"> • <u>Nebenwirkungen</u>: Mehr Nebenwirkungen unter einer Kombinationstherapie verglichen mit MTX alleine. <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>‘Despite the introduction of new biologic therapies, methotrexate alone or in combination with other traditional DMARDs remains the recommended first line therapy for most patients with RA’.</p> <p>‘When the balance of efficacy and toxicity is taken into account, the moderate level of evidence from our systematic review showed no statistically significant advantage of the MTX combination versus monotherapy.’</p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Kriterien für ein DMARD Versagen oder inadäquates Ansprechen waren unterschiedlich zwischen den Studien. • In einer Studie war der Einsatz vorheriger DMARDs unklar. • Spiegelt nicht die heutige Praxis wieder (Zu niedrige Dosierung von MTX) • Nur eine Studie zu der Kombination LEF+MTX
<p>Maxwell LJ et al., 2010 [31].</p> <p>Abatacept for rheumatoid arthritis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To assess the efficacy and safety of abatacept in reducing disease activity, pain, and improving function in people with RA.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population</p> <p>Patients at least 16 years of age meeting the ACR 1987 revised criteria for RA (Arnett 1988).</p> <p>Intervention</p> <p>Abatacept alone, or in combination with DMARDs or biologics</p> <p>Komparator</p> <p>Placebo or other DMARDs or biologics</p> <p>Endpunkte</p> <p><u>primary</u>:</p> <p>ACR 50 response rate to treatment with abatacept as defined by the ACR (Felson 1995).</p> <p>The variables included in this definition are:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tender joint count, • swollen joint count, • patient’s assessment of pain (visual analogue scale (VAS) or Likert scale), • patient and physician assessment of disease activity (VAS or Likert scale), • patient assessment of functional ability (HAQ, Arthritis Impact Measurement Scales (AIMS), McMaster Toronto Arthritis (MACTAR)), • laboratory parameters (i.e. acute phase reactants, such as erythrocyte sedimentation rate (ESR) or C-reactive protein (CRP)). <p><u>secondary</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Individual ACR criteria and ACR 20 and 70 response criteria as outlined above. • Radiographic progression, as measured by the Sharp, modified Sharp or Larsen methods (also considered a primary outcome for studies longer than one year in duration). • EULAR criteria. <p><u>Adverse events</u>:</p> <p>Since RCTs are usually of limited duration, mainly short-term AEs were assessed. However, regulatory agency websites and long-term extensions</p>

of included RCTs were also reviewed for potential longer-term AEs. Specific AE outcomes of interest were:

- AEs, including allergic reactions, and infections,
- SAEs, including serious infections, and lymphoma,
- withdrawals due to lack of efficacy, and AEs.

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche)

1966 bis 12/2008

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):

7 (n = 2908); nur RCTs

Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias Tool

3. Ergebnisdarstellung

Abatacept (2 and 10mg/kg) + DMARDs/biologic versus placebo + DMARDs/biologic for rheumatoid arthritis						
Patient or population: patients with rheumatoid arthritis						
Settings:						
Intervention: Abatacept (2 and 10mg/kg) + DMARDs/biologic						
Comparison: Placebo + DMARDs/biologic						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Placebo + DMARDs/biologic	Abatacept (2 and 10mg/kg) + DMARDs/biologic				
ACR 50% improvement Follow-up: 12 months	168 per 1000	371 per 1000 (291 to 474)	RR 2.21 (1.73 to 2.82)	993 (3 studies)	⊕⊕⊕○ moderate ^{1,2,3}	Absolute risk difference= 21% (16% to 27%). Relative percent change=121% (73% to 182%). NNT=5 (4 to 7) ⁴
Pain measured at end of study on a 100 mm visual analog scale. Scale from: 0 (better) to 100 (worse). Follow-up: 12 months	The mean pain in the control groups was 49.24 mm	The mean pain in the intervention groups was 10.71 lower (12.97 to 8.45 lower)		1425 (1 study) ⁵	⊕⊕⊕○ moderate ²	Absolute risk difference= -11% (-13% to -8.5%). Relative percent change= -18% (-22% to -14%). NNT=5 (4 to 6) ⁴
Improvement in physical function (HAQ: greater than 0.3 increase from baseline, 0-3 scale) Follow-up: 12 months	393 per 1000	637 per 1000 (531 to 766)	RR 1.62 (1.35 to 1.95)	638 (1 study) ⁶	⊕⊕⊕○ moderate ¹	Absolute risk difference= 24% (16% to 32%). Relative percent change= 62% (35% to 95%). NNT=5 (4 to 7) ⁴

Achievement of low disease activity state (DAS 28 less than 3.2, scale 0-10) Follow-up: 12 months	98 per 1000	424 per 1000 (278 to 646)	RR 4.33 (2.84 to 6.59)	638 (1 study ⁶)	⊕⊕⊕○ moderate ¹	Absolute risk difference=33% (26% to 39%). Relative percent change=333% (184% to 559%). NNT=4 (3 to 5) ⁴
	Total serious adverse events Follow-up: 6 to 12 months	121 per 1000	127 per 1000 (105 to 155)	RR 1.05 (0.87 to 1.28)	3151 (6 studies)	⊕⊕⊕○ moderate ^{1,2,3,7}
Change in radiographic progression measured by Genant-modified Sharp erosion score (increase in score means more joint damage). Scale from: 0 to 145. Follow-up: 12 months	The median change in radiographic progression in the control group was 0.27 units	The median change in radiographic progression in the intervention group was 0 units	Not estimable	586 (1 study ⁶)	⊕⊕⊕○ moderate ^{1,8}	Note there was no change in the abatacept group. MD -0.27 (-0.42, -0.12). Absolute RD=-0.2% (-0.3% to -0.08%). Relative percent change=-1.2% (-1.9% to -0.6%). ⁹
Long-term serious adverse events Follow-up: 2 years	See comment	See comment	Not estimable	950 (2 studies ¹¹)	⊕⊕○○ low ¹⁰	Number of patients with SAE: Genovese 2005: 103/357; 23.4 SAE/100 patient-years; 70% completed the LTE. Kremer 2006: 149/593; 16.3 SAE/100 patient-years; 90.5% completed the LTE

*The basis for the assumed risk (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The corresponding risk (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).
CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

- ¹ Kremer 2006: Intention to treat analysis not performed. 9 patients in abatacept group and 5 in placebo group excluded from analysis.
² Weinblatt 2006: 15 people randomized were not treated and not included in analysis
³ Kremer 2003: Risk of attrition bias - less than 80% completion rate in treatment group at 12 months
⁴ NOTE: Number needed to treat (NNT)=n/a when result is not statistically significant. NNT for dichotomous outcomes calculated using Cates NNT calculator (<http://www.nntonline.net/visualrx/>). NNT for continuous outcomes calculated using Wells Calculator (CMSG editorial office).
⁵ Outcome based on Weinblatt 2006
⁶ Outcome based on Kremer 2006
⁷ Weinblatt 2007: Risk of attrition bias - less than 80% completion rate in the treatment group at 12 months
⁸ Radiographic data obtained for 90% of study participants
⁹ RD=risk difference
¹⁰ Long-term serious adverse events based on observational data. Two RCTs had a long-term extension (LTE) phase in which people in the placebo group during the RCT switched to abatacept for the LTE.
¹¹ Based on 2 long-term extension studies (LTE) of RCTs. Participants on placebo in the RCT switched to abatacept treatment.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

There is moderate-level evidence that abatacept is efficacious and safe in the treatment of RA. Abatacept should not be used in combination with other biologics to treat RA. The withdrawal and toxicity profile appears acceptable at the present time but further long-term studies and post-

	<p>marketing surveillance are required to assess harms and sustained efficacy.</p> <p>5. Hinweise der FB Med Patientenmerkmale als Einschlusskriterien in den Einzelstudien sehr unterschiedlich ausgeprägt, z.B.</p> <ul style="list-style-type: none"> • active disease despite treatment with DMARDs (Kremer 2003, Kremer 2006, Moreland 2002, Schiff 2008) • inadequate response to three months of anti-TNF therapy (Genovese 2005) • must have received etanercept for more than three months and still have active disease (Weinblatt 2007) • inadequate response to DMARDs or biologics (Weinblatt 2006) • The average disease duration in most trials was between eight and 13 years, except in Moreland 2002 in which the average duration of disease was much shorter: only 3.4 years.
<p>Lopez-Olivo MA et al., 2015 [27].</p> <p>Rituximab for rheumatoid arthritis</p>	<p>1. Fragestellung To evaluate the benefits and harms of rituximab for the treatment of RA.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population adult RA patients</p> <p>Intervention: rituximab as monotherapy or in combination with any DMARDs (traditional or biologic)</p> <p>Komparator: placebo or other DMARDs (traditional or biologic)</p> <p>Endpunkte: response of RA defined by ACR, WHO and ILAR core set of disease activity measures</p> <ul style="list-style-type: none"> • ACR50, ACR20, ACR70 • Disease remission • Functional status • Radiographic progression • QoL • Withdrawal due to AE • AE, SAE <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): up to Jan 2014</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 (n=2720)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien Cochrane Risk of Bias</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Study populations:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients intolerant to at least 1 TNF inhibitor: 1 study • Inadequate response to MTX/DMARDs: 5 studies • Previous MTX and either eta or ada: 1 study • No previous MTX/DMARD treatment: 1 study <p>The level of evidence ranged from low to high, but was rated as moderate for most outcomes</p> <p><u>Rituximab + MTX vs MTX alone</u> (5 studies, 1664 patients)</p> <p><i>At w24 (4 studies)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ACR50: RR 3.3 (95% CI 2.3 to 4.6) • ACR20: RR 2.2 (95% CI 1.9 to 2.7) • ACR70: RR 3.9 (95% CI 1.8 to 8.3) • clinically meaningful improvement in the Health Assessment Questionnaire (HAQ) (>0.22): RR 1.6 (95%CI 1.2 to 2.1) <p><i>At w52</i></p>

- ACR50: RR 2.2 (95%CI 1.3-4.0)
- ACR20 RR 1.53 (95%CI 1.09 to 2.13)
- ACR70 RR 1.95 (95%CI 1.53 to 2.49]
- ACR90: RR 1.8 (95% CI 1.1 to 3.0) (1 study)
- HAQ-MCID=-0.22: RR 1.57 (95%CI 0.71 to 3.44)
- clinical remission (Disease Activity Score (DAS) 28 joints < 2.6): RR 2.4 (95%CI 1.7 to 3.5)
- SF-36
 - clinically meaningful improvement in the physical component score (SF-36 PCS \geq 5): RR 2.0 (95% CI 1.1 to 3.4)
 - clinically meaningful improvement in the mental component score (SF-36 MCS \geq 5): RR 1.4 (95% CI 1.1 to 1.9)
- clinically meaningful improvement in the fatigue score (FACIT \geq 4): RR 1.6 (95% CI 1.0 to 2.5)

at w104

- sig. superiority of combination based on ACR50, 70 and 90 response, HAQ but not on ACR20

->Superiority of combination therapy

Safety:

- no statistically significant difference in the rates of withdrawals due to AE or for other reasons in either group.
- However, statistically significantly more people receiving the control drug withdrew from the study compared to those receiving rituximab (two 1000 mg doses) in combination with methotrexate at all times (RR 0.40, 95% CI 0.32 to 0.50; RR 0.61, 95% CI 0.40 to 0.91; RR 0.48, 95% CI 0.28 to 0.82; RR 0.58, 95% CI 0.45 to 0.75, respectively).
- A greater proportion of patients receiving rituximab (two 1000 mg doses) in combination with methotrexate developed AEs after their first infusion compared to those receiving methotrexate monotherapy and placebo infusions (RR 1.6, 95% CI 1.3 to 1.9);
- no statistically significant differences in the rates of SAE

Rituximab monotherapy vs MTX monotherapy

Superiority of rituximab at w 24 based on ACR response:

- ACR20: RR 1.7 (95% CI 1.1 to 2.8)
- ACR50: RR 2.6 (95% CI 1.0 to 6.6)

These statistically significant differences disappeared at 48 weeks and 104 weeks. In addition, no statistically significant differences between groups were observed on the ACR 70 response rates at 24, 48, and 104 weeks

- significant difference in reduction from baseline in the DAS28 at 24weeks between rituximab alone and the methotrexate alone group (MD -0.90, 95% CI -1.47 to -0.33)
- statistically significant improvement in HAQ scores with rituximab alone compared to methotrexate alone (MD of -0.40 (95% CI -0.65 to -0.15)) at 24 weeks, but the statistically significant difference disappeared at 48 and 72 weeks

4. Fazit der Autoren

Evidence from eight studies suggests that rituximab (two 1000 mg doses) in combination with methotrexate is significantly more efficacious than methotrexate alone for improving the symptoms of RA and preventing disease progression

5. Hinweise FBMed

Heterogene Patientenpopulation (in Bezug auf Vortherapien) eingeschlossen

Therapieerfahrene RA-Patienten bzw. gemischte Populationen	
<p>Donahue KE, 2012 [10]. Drug Therapy for Rheumatoid Arthritis in Adults: An Update.</p>	<p>1. Fragestellung Compare the benefits and harms of corticosteroids, oral and biologic diseasemodifying antirheumatic drugs (DMARDs) for adults with RA. Key Questions (KQs):</p> <ul style="list-style-type: none"> • KQ1: For patients with RA, do drug therapies differ in their ability to reduce disease activity, to slow or limit the progression of radiographic joint damage, or to maintain remission? • KQ2: For patients with RA, do drug therapies differ in their ability to improve patient reported symptoms, functional capacity, or quality of life? • KQ3: For patients with RA, do drug therapies differ in harms, tolerability, patient adherence, or adverse effects? • KQ4: What are the comparative benefits and harms of drug therapies for RA in subgroups of patients based on stage of disease, prior therapy, demographics, concomitant therapies, or comorbidities? <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patienten mit RA</p> <p>Intervention: Corticosteroids, oral DMARDs, and biologic DMARDs</p> <p>Kontrolle(n): Corticosteroids, oral DMARDs, and biologic DMARDs, placebo</p> <p>Endpunkte: <u>Efficacy/effectiveness</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • KQ 1: <ul style="list-style-type: none"> - Disease activity - Radiographic joint damage - Remission • KQ 2: <ul style="list-style-type: none"> - Functional capacity - Quality of life - Patient-reported symptoms • KQ 3: <ul style="list-style-type: none"> Harms, tolerability, adherence, adverse effects • KQ 4: <ul style="list-style-type: none"> Benefits and harms in subgroups based on stage, history of prior therapy, demographics, concomitant therapies, comorbidities <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 1980 – 02/2011 Nur RCTs, Beobachtungsstudien mit mehr als 100 Patienten, systematische Reviews</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 31 head-to-head RCTs 1 head-to-head nicht-randomisiert/kontrollierte Studie 44 Placebo-kontrollierte Studien 28 Metaanalysen oder systematische Reviews 107 Observationsstudien identifiziert</p> <p>Included articles by key question KQ1 TOTAL = 125 (62) KQ2 TOTAL = 80 (47) KQ3 TOTAL = 201 (101) KQ4 TOTAL = 6 (2) *Some articles were included for more than one KQ, The first number</p>

listed includes all references identified in both the original and update reports

Qualitätsbewertung der Studien:

„To assess the internal validity of individual studies, the EPC adopted criteria for assessing the internal validity of individual studies from the U.S. Preventive Services Task Force and the NHS Centre for Reviews and Dissemination. To assess the quality of observational studies, we used criteria outlined by Deeks et al., 2003 (graded the strength of evidence for the outcomes determined).”

Strength of Evidence:

- **High:** Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
- **Moderate:** Further research may change our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
- **Low:** Further research is likely to change our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
- **Insufficient:** Evidence either is unavailable or does not permit estimation of an effect.

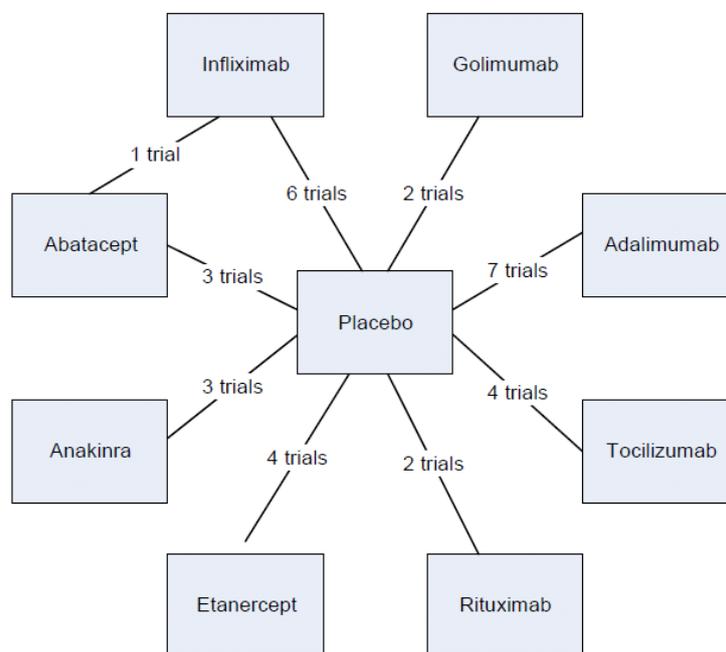
3. Ergebnisdarstellung

Evidenzbewertung:

Auswertung der Evidenz nach:

- individual oral DMARD vs. oral DMARD,
- oral DMARD combinations (with or without corticosteroids) vs. oral DMARD combinations,
- biologic vs. biologic, biologic vs. oral DMARD,
- biologics plus oral DMARD vs. biologic,
- biologic plus oral DMARD vs. oral DMARD,
- early RA strategies.

Figure 2. Evidence network for ACR 50 mixed treatment comparisons



Note: The total number of trials does not appear to equal 30 (the total number of studies included in the analysis) because some trials have multiple arms that were included.

Direkter Vergleich: Adatacept vs. Infiximab: kein Unterschied nach 1 Jahr²:

- We found one head-to-head RCT that compared one biologic DMARD

² Schiff M, Keiserman M, Codding C, 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 rheu-matoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. Ann Rheum Dis. 2008 Aug; 67(8):1096-103. PMID: 18055472.

with another providing low strength of evidence that abatacept lessens disease activity at 1 year compared with infliximab. However, remission by DAS did not reach significance at 1 year.

Other existing direct head-to-head evidence is limited to a non-randomized, open-label effectiveness trial and six prospective cohort studies

Alle direkten und indirekten Vergleiche:

Table A. Summary of findings with strength of evidence

Key Comparisons	Efficacy Strength of Evidence	Harms Strength of Evidence
Oral DMARD vs. Oral DMARD		
Leflunomide vs. MTX	No differences in ACR 20 or radiographic responses. Low	No consistent differences in tolerability and discontinuation rates. Low
	No clinically significant difference for functional capacity. Low	Mixed results for specific adverse events. Insufficient
	Greater improvement in health-related quality of life (SF-36 physical component) for leflunomide. Low	
Leflunomide vs. sulfasalazine	Mixed ACR response rates. Insufficient	No differences in tolerability and discontinuation rates. Low
	No differences in radiographic changes. Low	Mixed results for specific adverse events. Insufficient
	Greater improvement in functional capacity for leflunomide Low	
Sulfasalazine vs. MTX	No differences in ACR 20 response, disease activity scores and radiographic changes. [†] Moderate	No differences in tolerability; more patients stayed on MTX long term. Low
	No differences for functional capacity. [†] Moderate	Mixed results for specific adverse events. Insufficient
Oral DMARD Combinations vs. Oral DMARD		
Sulfasalazine plus MTX vs. sulfasalazine or MTX monotherapy	In patients with early RA, no differences in ACR 20 response rates or radiographic changes. Moderate	Withdrawal rates attributable to adverse events higher with combination. Low
	No differences in functional capacity. Moderate	Insufficient evidence for specific adverse events. Insufficient

Table A. Summary of findings with strength of evidence (continued)

Key Comparisons	Efficacy Strength of Evidence	Harms Strength of Evidence
Oral DMARD plus prednisone vs. oral DMARD	Mixed results for disease activity. Insufficient	No differences in discontinuation rates; addition of corticosteroid may increase time to discontinuation of treatment. Moderate
	Less radiographic progression in patients on DMARD plus prednisone. Low	No differences in specific adverse events, except addition of corticosteroid may increase wound-healing complications. Low
	In patients with early RA, significantly lower radiographic progression and fewer eroded joints Low	
	Greater improvement in functional capacity for one oral DMARD plus prednisolone than for oral DMARD monotherapy. Moderate	
	No difference in quality of life. Low	
Biologic DMARDs vs. Biologic DMARDs		
Abatacept vs. infliximab	Greater improvement in disease activity for abatacept, but no difference in remission or functional capacity. Statistically significant difference between groups for quality of life (SF-36 PCS) that did not reach the minimal clinically important difference. Low	Discontinuation rates and severe adverse events higher with infliximab. Low

<p>Biologic vs. biologic (Mixed treatment comparisons)</p>	<p>No significant differences in disease activity (ACR 50) in MTC analyses between abatacept, adalimumab, golimumab, infliximab, rituximab, and tocilizumab in patients resistant to MTX. Low</p> <p>Less improvement in disease activity (ACR 50) for anakinra compared with etanercept and compared with adalimumab in MTC analyses in patients resistant to MTX. Comparisons with abatacept, golimumab, infliximab, rituximab, and tocilizumab did not reach statistical significance. Low</p>	<p>Adjusted indirect comparisons found a more favorable withdrawal profile for certolizumab pegol than other biologic DMARDs. Also, etanercept and rituximab had a more favorable overall withdrawal profile than some other biologic DMARDs. Certolizumab pegol had fewer withdrawals due to lack of efficacy than adalimumab, anakinra, and infliximab. All but adalimumab, golimumab, and infliximab had fewer withdrawals than anakinra due to lack of efficacy. Both certolizumab pegol and infliximab had more withdrawals due to adverse events than etanercept and rituximab. Low</p>
<p>Biologic vs. biologic (Mixed treatment comparisons) (continued)</p>	<p>Greater improvement in disease activity (ACR 50) for etanercept compared with abatacept, adalimumab, anakinra, infliximab, rituximab, and tocilizumab in MTC analyses. No significant differences when compared with golimumab. Low</p>	<p>Risk for injection site reactions apparently highest with anakinra. Low</p> <p>Mixed results for specific adverse events. Insufficient</p>
Biologic DMARDs vs. Oral DMARDs		
<p>Anti-tumor necrosis factor drugs vs. MTX</p>	<p>In patients with early RA, no clinically significant differences in clinical response between adalimumab or etanercept and MTX; in patients on biologic DMARDs, better radiographic outcomes than in patients on oral DMARDs. Moderate</p> <p>No difference in functional capacity between adalimumab and MTX for MTX-naïve subjects with early RA; mixed results for etanercept vs. MTX. Low; Insufficient</p> <p>Faster improvement in quality of life with etanercept than MTX. Low</p>	<p>No differences in adverse events in efficacy studies. Low</p> <p>Insufficient evidence on differences in the risk for rare but severe adverse events. Insufficient</p>
Key Comparisons	Efficacy Strength of Evidence	Harms Strength of Evidence
Biologic DMARD Combinations		
<p>Biologic DMARD plus biologic DMARD vs. biologic DMARD</p>	<p>No additional benefit in disease activity or functional capacity from combination of etanercept plus anakinra compared with etanercept monotherapy or combination of etanercept plus abatacept compared with abatacept monotherapy, but greater improvement in quality of life with etanercept plus abatacept vs. etanercept. Low</p>	<p>Substantially higher rates of serious adverse events from combination of two biologic DMARDs than from monotherapy. Moderate</p>

Key Comparisons	Efficacy Strength of Evidence	Harms Strength of Evidence
Biologic DMARDs plus MTX vs. biologic DMARDs	Better improvements in disease activity from combination therapy of biologic DMARDs (adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab) plus MTX than from monotherapy with biologics. Moderate In MTX-naïve patients with early aggressive RA, better ACR 50 response, significantly greater clinical remission, and less radiographic progression in the combination therapy group. Low In MTX-naïve subjects or those not recently on MTX, greater improvement in functional capacity (Moderate) and quality of life (Low) with combination therapy. In subjects with active RA despite treatment with MTX, no difference in functional capacity or quality of life. Low	No differences in adverse events in efficacy studies. Low Insufficient evidence on differences in the risk for rare but severe adverse events. Insufficient
Biologic DMARDs plus oral DMARD other than MTX vs. biologic DMARDs	No difference in clinical response rates, functional capacity, and quality of life between etanercept plus sulfasalazine and etanercept monotherapy. Low	No differences in adverse events in efficacy studies. Low Insufficient evidence on differences in the risk for rare but severe adverse events Insufficient
Biologic DMARD plus MTX vs. MTX	Better clinical response rates, functional capacity, and quality of life from combination therapy of biologic DMARDs and MTX than from MTX monotherapy. High for clinical response and functional capacity, Moderate for quality of life	Better tolerability profile for MTX plus abatacept, adalimumab, certolizumab, etanercept, and rituximab than for MTX monotherapy from meta-analysis. Low Mixed evidence on differences in the risk for rare but severe adverse events. Insufficient

Key Comparisons	Efficacy Strength of Evidence	Harms Strength of Evidence
Strategies in Early RA		
Two oral DMARDs plus prednisone vs. oral DMARD	In patients on two oral DMARDs, improved ACR 50 response rates, disease activity scores, but no difference at 56 weeks. Low In patients with early RA, significantly lower radiographic progression and fewer eroded joints at 56 weeks. Low More rapid improvement in functional capacity by 28 weeks but no differences by 56 weeks. Low	No differences in discontinuation rates. M
Three oral DMARDs plus prednisone vs. one oral DMARD	In patients on three oral DMARDs, improved ACR 50 response rates, disease activity scores, and less work disability. Low In patients with early RA, significantly lower radiographic progression and fewer eroded joints Low	No differences in discontinuation rates. M
Sequential monotherapy starting with MTX vs. step-up combination therapy vs. combination with tapered high-dose prednisone vs. combination with infliximab	Less radiographic progression, lower disease activity scores, and better functional ability and health-related quality of life from initial combination therapy of MTX, sulfasalazine, and tapered high-dose prednisone or initial combination therapy with infliximab plus MTX than from sequential DMARD monotherapy or step-up combination therapy. However no differences between groups for functional ability and quality of life by 2 years and no difference in remission at 4 years. Low	No differences in serious adverse events groups. Low

a. † at MTX doses ranging from 7.5-25 mg per week

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Limited head-to-head comparative evidence does not support one therapy over another for adults with RA. Network meta-analyses from placebo-controlled trials of biologics suggest some differences, including higher odds of reaching ACR 50 response, but strength of evidence was low

5. Hinweise durch FB Med

- nicht immer eindeutige Angaben zur Vorbehandlung
- die meisten Studien waren von angemessener methodischer

	Qualität.																																																																																
<p>Machado MA et al., 2013 [29].</p> <p>Adalimumab in rheumatoid arthritis treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials.</p>	<p>1. Fragestellung Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials to evaluate the efficacy and safety of Adalimumab in the treatment of RA.</p>																																																																																
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Erwachsene mit RA (nicht spezifiziert). Laut Angaben des Reviews sind zwei Studien in der Analyse enthalten, welche Therapienaive Patienten beinhalteten (GUEPARD und PREMIER Studie)</p> <p>Interventionen, Kontrolle (Vergleiche): Adalimumab, etanercept, infliximab and rituximab</p> <p>Endpunkte: <u>Primär:</u> ACR20 response defined by the ACR <u>Sekundär:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ACR50 and ACR70 responses, • in which there are 50% and 70% improvement in the same parameters, • in addition to functionality, • measured by the HAQ scale, radiographic outcomes, loss to follow-up and safety <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Bis 06/2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 30 [Adalimumab: 11 (n = 3461); Infliximab: 10; Etanercept: 20; Rituximab: 14]</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Quality assessment by the modified Jadad scale and risk of bias assessment proposed by the Cochrane Collaboration were employed.</p>																																																																																
	<p>3. Ergebnisse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eleven articles related to adalimumab were included and considered nine studies with 3461 patients. • 10 studies showed low risk of bias regarding the blinding of participants and personnel and blinding of outcome assessment. 																																																																																
	<p>Table 2 – Risk of bias proposed by the Cochrane Collaboration¹¹ and modified Jadad scale score¹⁰ of the methodological quality of the studies included in the systematic review.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>Random generation of allocation sequence (selection bias)</th> <th>Allocation concealment (selection bias)</th> <th>Blinding of participants and personnel (performance bias)</th> <th>Blinding of outcome assessment (detection bias)</th> <th>Incomplete outcome data</th> <th>Selective reporting of outcomes</th> <th>Modified Jadad scale</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Van de Putte et al., 2004⁴</td> <td>Low risk</td> <td>Low risk</td> <td>Low risk</td> <td>Low risk</td> <td>High risk</td> <td>Uncertain</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>PREMIER (Breedveld 2006; Kimel 2008)^{18,20}</td> <td>Uncertain</td> <td>Uncertain</td> <td>Low risk</td> <td>Low risk</td> <td>Low risk</td> <td>Low risk</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>DE019 (Keystone et al., 2004; Jamal et al., 2009)^{11,22}</td> <td>Uncertain</td> <td>Uncertain</td> <td>Low risk</td> <td>Low risk</td> <td>Low risk</td> <td>Low risk</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Kim et al., 2007²⁷</td> <td>Uncertain</td> <td>Uncertain</td> <td>Low risk</td> <td>Low risk</td> <td>Low risk</td> <td>Low risk</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>ARMADA (Weinblatt et al., 2003)¹⁶</td> <td>Uncertain</td> <td>Uncertain</td> <td>Low risk</td> <td>Low risk</td> <td>Low risk</td> <td>Low risk</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>CHANGE (Miyasaka et al., 2008)²⁸</td> <td>Uncertain</td> <td>Uncertain</td> <td>Low risk</td> <td>Low risk</td> <td>Low risk</td> <td>Low risk</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Chen et al., 2009²³</td> <td>Uncertain</td> <td>Uncertain</td> <td>Low risk</td> <td>Low risk</td> <td>Low risk</td> <td>Low risk</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>STAR (Furst et al., 2003)¹⁷</td> <td>Uncertain</td> <td>Uncertain</td> <td>Low risk</td> <td>Low risk</td> <td>Low risk</td> <td>Uncertain</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>GUEPARD (Soubrier et al., 2009)¹⁹</td> <td>Uncertain</td> <td>Uncertain</td> <td>High risk</td> <td>High risk</td> <td>Low risk</td> <td>Low risk</td> <td>3</td> </tr> </tbody> </table>	Study	Random generation of allocation sequence (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data	Selective reporting of outcomes	Modified Jadad scale	Van de Putte et al., 2004 ⁴	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	High risk	Uncertain	6	PREMIER (Breedveld 2006; Kimel 2008) ^{18,20}	Uncertain	Uncertain	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	5	DE019 (Keystone et al., 2004; Jamal et al., 2009) ^{11,22}	Uncertain	Uncertain	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	5	Kim et al., 2007 ²⁷	Uncertain	Uncertain	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	5	ARMADA (Weinblatt et al., 2003) ¹⁶	Uncertain	Uncertain	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	5	CHANGE (Miyasaka et al., 2008) ²⁸	Uncertain	Uncertain	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	5	Chen et al., 2009 ²³	Uncertain	Uncertain	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	4	STAR (Furst et al., 2003) ¹⁷	Uncertain	Uncertain	Low risk	Low risk	Low risk	Uncertain	4	GUEPARD (Soubrier et al., 2009) ¹⁹	Uncertain	Uncertain	High risk	High risk	Low risk	Low risk	3
Study	Random generation of allocation sequence (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data	Selective reporting of outcomes	Modified Jadad scale																																																																										
Van de Putte et al., 2004 ⁴	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	High risk	Uncertain	6																																																																										
PREMIER (Breedveld 2006; Kimel 2008) ^{18,20}	Uncertain	Uncertain	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	5																																																																										
DE019 (Keystone et al., 2004; Jamal et al., 2009) ^{11,22}	Uncertain	Uncertain	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	5																																																																										
Kim et al., 2007 ²⁷	Uncertain	Uncertain	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	5																																																																										
ARMADA (Weinblatt et al., 2003) ¹⁶	Uncertain	Uncertain	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	5																																																																										
CHANGE (Miyasaka et al., 2008) ²⁸	Uncertain	Uncertain	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	5																																																																										
Chen et al., 2009 ²³	Uncertain	Uncertain	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	4																																																																										
STAR (Furst et al., 2003) ¹⁷	Uncertain	Uncertain	Low risk	Low risk	Low risk	Uncertain	4																																																																										
GUEPARD (Soubrier et al., 2009) ¹⁹	Uncertain	Uncertain	High risk	High risk	Low risk	Low risk	3																																																																										

Efficacy:

Patients who received the combination treatment of adalimumab and methotrexate showed better efficacy results and lower radiographic progression when compared to placebo + methotrexate in 24-104 weeks.

Meta-analysis of ACR20, ACR50 and ACR70 responses in up to 24 weeks. Adalimumab 40 mg every two weeks + DMARDs vs. placebo + DMARDs:

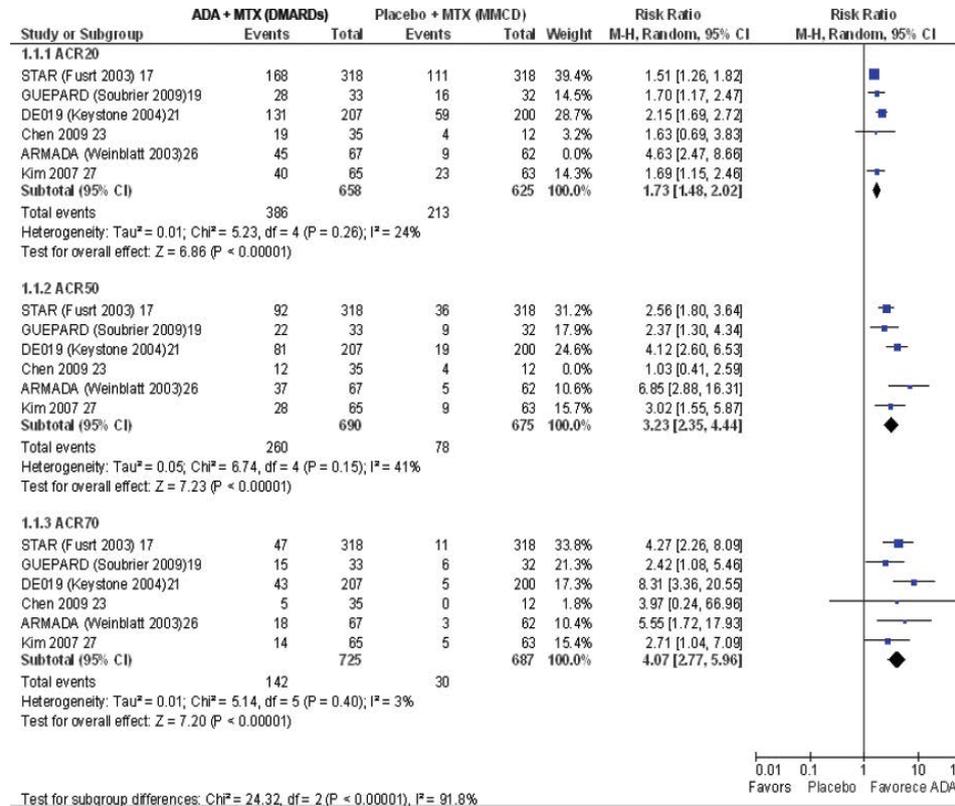


Fig. 2 – Meta-analysis of ACR20, ACR50 and ACR70 responses in up to 24 weeks. Adalimumab 40 mg every two weeks + DMARDs vs. placebo + DMARDs.

DMARDs, disease-modifying antirheumatic drugs; MTX, methotrexate. ADA, adalimumab. Statistics I² >40% indicates statistical heterogeneity between the studies. A P value < 0.10 in the Chi-square test indicates heterogeneity.

Results of the meta-analyses for HAQ, AE and loss to follow-up for comparisons ADA 40 mg every two weeks+ DMARDs vs. placebo + DMARDs and ADA 40 mg every two weeks vs. placebo:

Outcome	Period (weeks)	Studies	Participants	Measure of effect (95%CI) *	I ² (%) ^a	P value ^b
ADA 40 mg + MMCD vs. placebo + MMCD						
HAQ	Up to 24	4 ^{19,21,26,27}	729	-0.32 (-0.40; -0.24)	0	0.99
HAQ	52	2 ^{18,21}	932	-0.32 (-0.39; -0.24)	0	0.60
Loss due to lack of efficacy	Up to 104	4 ^{17,18,21,27}	1696	0.31 (0.21; 0.45)	0	0.80
Loss due to adverse reaction	Up to 104	6 ^{17,18,21,23,26,27}	1872	1.55 (1.08; 2.21)	0	0.61
Adverse reactions	Up to 104	5 ^{17,18,21,23,27}	1955	1.03 (1.00; 1.05)	0	0.67
Severe adverse reactions	Up to 24	3 ^{17,23,27}	811	0.84 (0.58; 1.20)	0	0.54
Infections	Up to 24	3 ^{17,23,27}	1171	1.07 (0.93; 1.24)	0	0.59
Severe infections	Up to 104	6 ^{17,18,21,23,26,27}	2014	1.73 (0.72; 4.14)	27	0.23
Reaction at the injection site	Up to 52	4 ^{17,21,23,26}	1219	1.32 (1.02; 1.71)	2	0.38
Tuberculosis	Up to 104	5 ^{17,18,21,23,27}	1743	2.25 (0.46; 11.02)	0	0.96
Cancer	Up to 104	6 ^{17,18,21,23,26,27}	2226	1.02 (0.30; 3.47)	0	0.53
Death	Up to 104	5 ^{17,18,21,23,27}	1743	2.38 (0.52; 10.84)	0	0.88
ADA 40 mg vs. placebo						
ACR20	24/26	2 ^{24,28}	401	2.67 (1.89; 3.77)	0	0.45
HAQ	24/26	2 ^{24,28}	401	-0.31 (-0.42; -0.19)	0	0.93
Loss due to adverse reaction	24/26	2 ^{24,28}	401	3.34 (1.27; 8.80)	0	0.55
Severe adverse reactions	24/26	2 ^{24,28}	401	1.24 (0.49; 3.13)	68	0.08
Reaction at the injection site	24/26	2 ^{24,28}	401	12.45 (3.92; 39.52)	0	0.68
Safety: The results of the meta-analyses of AEs were not statistically significant, except for reactions at the injection site, which favored the control group.						
4. Anmerkungen/Fazit der Autoren						
<ul style="list-style-type: none"> Adalimumab efficacy was demonstrated in monotherapy and when associated to a DMARD, but the evidence for combined use is more robust. The results of the systematic review and meta-analysis showed that patients who were treated with ADA 40 mg every two weeks associated with MTX showed better efficacy results and lower radiographic progression when compared to patients receiving placebo + MTX. The risk of occurrence of loss to follow-up due to lack of efficacy was higher in the placebo + MTX group, while the loss due to adverse reactions was higher in the ADA + MTX group. However, these results are more robust for a follow-up of 24 weeks, as only two studies evaluated the patients for 52 and only one for 104 weeks There was no statistically significant difference regarding the efficacy and loss to follow-up due to lack of efficacy between the ADA monotherapy group with ADA 40 mg every two weeks and MTX monotherapy, whereas radiographic progression for the group that used ADA showed better results. The combination of ADA 40 mg every other week + MTX when compared to ADA 40 mg every two weeks as monotherapy showed better outcomes in ACR response and radiographic progression, whereas in the HAQ scale the result was statistically significant only at 52 weeks and also favorable to the combination. The risk of loss to follow-up due to lack of efficacy was higher for the monotherapy. These comparisons were evaluated by only one trial. The results of the meta-analyses of AEs were not statistically significant, except for reactions at the injection site, which favored the control group. Adalimumab efficacy was demonstrated in monotherapy and when associated to a DMARD, but the evidence for combined use is more robust. 						
5. Hinweise der FB Med						
<ul style="list-style-type: none"> Schweregrad der Erkrankung spielte keine Rolle bei der Auswertung der Primärstudien. 						
Golicki D et al.,	1. Fragestellung Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Leflunomid verglichen mit					

<p>2012 [14].</p> <p>Leflunomide in monotherapy of rheumatoid arthritis: meta-analysis of randomized trials</p>	<p>Placebo, MTX, und Sulfasalazin in der Monotherapie.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patienten mit RA</p> <p>Intervention: Leflunomid</p> <p>Komparator: Placebo or any other active treatment</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ACR Ansprechen • Lebensqualität • Schmerzempfinden • Krankheitsaktivität • Laborparameter • Nebenwirkungen <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): up to Dec 2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 (n = 2861)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Jadad scale.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Anzahl relevanter Studien/Patienten: 7 (n = 2861)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1432 Patienten unter Leflunomid • 312 Patienten unter Placebo • 922 unter MTX • 133 unter Sulfasalazin <p>Studiencharakteristika: siehe Tab</p>

TABLE 1 Characteristics of included trials

Trial	Number and localization of centers	Population size	Duration of follow-up (weeks)	Population	Type of intervention (n)	Comparator (n)	Trial design	Assessment of trial quality by Jadad (points)
Mladenovic et al. ²³	6 Yugoslavia, Croatia, Slovenia	402	24	RA, active phase	LEF 5 mg/d (95) LEF 10 mg/d (101) LEF 25 mg/d (104)	placebo (102)	RCT, DB	4 (2/1/1) ^a
Smolen et al. ²⁴	36 Europe, Australia, New Zealand, South Africa	358	104	RA, active phase	LEF 20 mg/d (133)	placebo (92) sulfasalazine (133)	RCT, DB	5 (2/2/1)
Strand et al. ²⁵	47 United States, Canada	482	104	RA, active phase	LEF 20 mg/d (182)	placebo (118) MTX 7.5–15 mg/w (182)	RCT, DB	5 (2/2/1)
Emery et al. ²⁶	117 Europe, South Africa	999	104	RA, active phase	LEF 20 mg/d (501)	MTX 10–15 mg/w (498)	RCT, DB	4 (1/2/1)
Kraan et al. ²⁷	2 The Netherlands, United Kingdom	39	16	RA, active phase, early phase	LEF 20 mg/d (18)	MTX 15 mg/w (21)	RCT, DB	3 (1/1/1)
Kraan et al. ²⁸	2 The Netherlands	15	52	RA, active phase	LEF 20 mg/d (7)	MTX 7.5–15 mg/w (8)	RCT, DB	2 (1/1/0)
Bao et al. ²⁹	9 China	566	12	RA, active phase	LEF 20 mg/d (323)	MTX 15 mg/w (243)	RCT, DB	4 (1/2/1)

^a summary Jadad scale depends on 3 factors: randomization (0–2 points; 1st figure in parentheses), blinding (0–2 points; 2nd figure in parentheses), and description of patients excluded from the study (0–1 point; 3rd figure in parentheses).

Wirksamkeit

Leflunomid vs. MTX:

- keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich einer Reduktion in den meisten Anzeichen und Symptomen der RA; bei jedoch allgemein hoher Heterogenität zwischen den Studien.
- Leflunomid zeigte teilweise (nicht zu jedem Zeitpunkt) eine stat. signifikante Überlegenheit gegenüber MTX hinsichtlich der Endpunkte: Anzahl an Patienten mit einem ACR 50 und ACR 70 Ansprechen (jeweils nach einem Jahr), der durch den Arzt beurteilten Krankheitsaktivität (nach 12-16 Wochen), der Reduktion des C-reaktiv Protein (CRP) Levels (nach 12-16 Wochen), und der Verbesserung der Lebensqualität (gemessen anhand HAQ; nach 1 Jahr knapp und nach 2 Jahren).
- In den verbleibenden Endpunkten zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen.

FIGURE 2 Meta-analysis of efficacy of leflunomide vs. placebo: ACR20 responders
 Abbreviations: ACR – American College of Rheumatology, CI – confidence interval

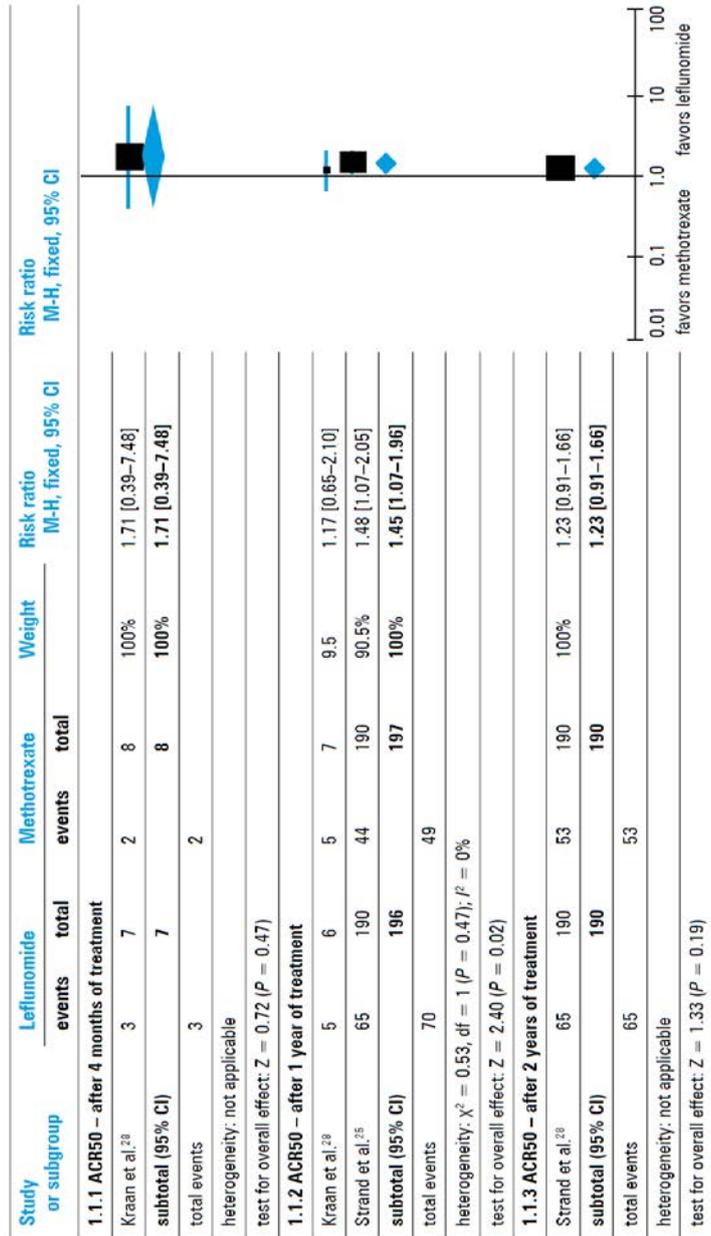


TABLE 3 Efficacy of leflunomide vs. methotrexate: summary of a meta-analysis

Endpoint	Number of trials	Number of patients	RR (95% CI)	Heterogeneity <i>I</i> ²
percentage of patients with ACR20 response				
– after 12–16 weeks	3 ^{26,28,29}	558	1.04 (0.91–1.18)	0
– after 1 year	3 ^{25,26,28}	1377	0.98 (0.73–1.32)	82.6
– after 2 years	2 ^{25,26}	799	1.01 (0.77–1.32)	85.5
percentage of patients with ACR50 response				
– after 12–16 weeks	1 ²⁸	15	1.71 (0.39–7.48)	–
– after 1 year	2 ^{25,28}	393	1.45 (1.07–1.96)	0
– after 2 years	1 ²⁵	380	1.23 (0.91–1.66)	–
percentage of patients with ACR70 response				
– after 1 year	1 ²⁵	380	2.00 (1.20–3.34)	–
– after 2 years	1 ²⁵	380	1.39 (0.85–2.29)	–
Endpoint	Number of trials	Number of patients	WMD (95% CI)	Heterogeneity <i>I</i> ²
reduction of tender joint count				
– after 12–16 weeks	2 ^{27,29}	543	–1.42 (–3.96 to 1.12)	36.2
– after 1 year	2 ^{25,26}	1346	0.21 (–2.24 to 2.66)	87.2
– after 2 years	2 ^{25,26}	770	–0.16 (–1.87 to 1.54)	48.5
reduction of swollen joint count				
– after 12–16 weeks	2 ^{27,29}	543	–0.40 (–1.17 to 0.38)	0
– after 1 year	2 ^{25,26}	1346	0.99 (–1.46 to 3.44)	90.1
– after 2 years	2 ^{25,26}	770	0.48 (–1.17 to 2.12)	57.8
patient’s assessment of RA activity				
– after 12–16 weeks	2 ^{27,29}	543	–0.23 (–0.72 to 0.27)	49.7
– after 1 year	2 ^{25,26}	1346	0.03 (–1.15 to 1.20)	92.7
– after 2 years	2 ^{25,26}	770	–0.30 (–1.37 to 0.78)	85.3
doctor’s assessment of RA activity				
– after 12–16 weeks	2 ^{27,29}	543	–0.35 (–0.67 to –0.02)	10.3
– after 1 year	2 ^{25,26}	1346	0.13 (–0.84 to 1.11)	90.0
– after 2 years	2 ^{25,26}	770	–0.01 (–1.28 to 1.26)	90.6
reduction in ESR				
– after 12–16 weeks	2 ^{27,29}	543	1.60 (–6.42 to 9.62)	46.7
– after 1 year	2 ^{25,26}	910	7.05 (–6.28 to 20.37)	95.0
– after 2 years	2 ^{25,26}	747	7.51 (–3.74 to 18.76)	86.6
reduction in CRP levels				
– after 12–16 weeks	2 ^{27,29}	543	–0.44 (–0.78 to –0.09)	0
– after 1 year	2 ^{25,26}	907	0.03 (–0.37 to 0.44)	57.8
– after 2 years	2 ^{25,26}	744	0.16 (–0.51 to 0.84)	28.3
patient’s assessment of pain				
– after 12–16 weeks	2 ^{27,29}	543	–0.38 (–0.74 to –0.01)	0
– after 1 year	2 ^{25,26}	932	0.16 (–1.10 to 1.43)	91.9
– after 2 years	2 ^{25,26}	769	–0.18 (–1.52 to 1.16)	89.5
duration of morning stiffness				
– after 12–16 weeks	2 ^{27,29}	543	–16.59 (–43.99 to 10.80)	0
– after 1 year	2 ^{25,26}	759	0.75 (–15.30 to 16.79)	66.8
– after 2 years	2 ^{25,26}	759	8.28 (–8.72 to 25.28)	63.0
quality of life (HAQ) questionnaire				
– after 1 year	1 ²⁶	530	0.06 (–0.02 to 0.14)	–
– after 2 years	1 ²⁶	530	0.05 (–0.04 to 0.14)	–
quality of life (modified HAQ)				
– after 1 year	1 ²⁵	362	–0.10 (–0.20 to 0.00)	–
– after 2 years	1 ²⁵	199	–0.15 (–0.29 to –0.01)	–
progression of radiographic changes				
– after 1 year	2 ^{25,26}	893	–0.03 (–0.85 to 0.78)	40.7
– after 2 years	1 ²⁵	137	0.40 (–0.94 to 1.74)	–

Leflunomid vs. Sulfasalazin:

Es zeigte sich teilweise ein stat. signifikanter Vorteil unter Sulfasalazin hinsichtlich der Endpunkte: Reduktion der Erythrozyten-Sedimentationsrate (ESR) (nach einem halben Jahr); während Leflunomid stat. signifikant überlegen war hinsichtlich des ACR20 Ansprechen (nach 2 Jahren Krankheitsdauer) und ACR50 Ansprechen (nach 2 Jahren Behandlung), der Lebensqualität (gemessen anhand des HAQ; nach einem halben Jahr und nach 2 Jahren) und der CRP Level Reduktion (nach einem halben Jahr, einem Jahr und 2 Jahren).

TABLE 4 Efficacy of leflunomide vs. sulfasalazine: summary of the trial by Smolen et al.²⁴ and supporting publication – Scott et al.³⁵

Endpoint	Number of patients	RR (95% CI)
percentage of patients with ACR20 response		
– after 0.5 year of treatment	262	0.99 (0.80–1.23)
– after 1 year of treatment	152	0.97 (0.78–1.20)
– after 2 years of treatment	117	1.37 (1.07–1.75)
percentage of patients with ACR50 response		
– after 0.5 year of treatment	262	0.98 (0.64–1.51)
– after 1 year of treatment	152	1.08 (0.74–1.59)
– after 2 years of treatment	117	2.10 (1.25–3.53)
percentage of patients with ACR70 response		
– after 0.5 year of treatment	262	1.52 (0.64–3.60)
– after 1 year of treatment	152	0.88 (0.44–1.75)
– after 2 years of treatment	117	1.43 (0.70–2.91)
Endpoint	Number of patients	WMD (95% CI)
reduction of tender joint count	262	–1.60 (–3.44 to 0.24)
reduction of swollen joint count	262	–13.40 (–14.89 to –11.91)
patient’s assessment of RA activity	262	0.00 (–0.25 to 0.25)
doctor’s assessment of RA activity	262	–0.10 (–0.32 to 0.12)
reduction in ESR		
– after 0.5 year of treatment	261	9.20 (3.47 to 14.93)
– after 1 year of treatment	150	8.10 (–0.13 to 16.33)
– after 2 years of treatment	114	–1.10 (–11.03 to 8.83)
reduction in CRP levels		
– after 0.5 year of treatment	260	–1.20 (–1.98 to –0.42)
– after 1 year of treatment	150	–1.10 (–2.17 to –0.03)
– after 2 years of treatment	111	–1.40 (–2.77 to –0.03)
patient’s assessment of pain		
– after 0.5 year of treatment	262	–7.50 (–14.21 to –0.79)
– after 1 year of treatment	151	–11.40 (–20.35 to –2.45)
– after 2 years of treatment	117	–15.10 (–25.16 to –5.04)
duration of morning stiffness		
– after 0.5 year of treatment	262	–51.00 (–101.73 to –0.27)
– after 1 year of treatment	152	–76.00 (–135.49 to –16.51)
– after 2 years of treatment	165	–50.00 (–87.72 to –12.28)
quality of life (HAQ)		
– after 0.5 year of treatment	229	–0.21 (–0.34 to –0.08)
– after 1 year of treatment	128	–0.17 (–0.34 to 0.00)
– after 2 years of treatment	96	–0.29 (–0.49 to –0.09)
progression of radiographic changes		
– after 0.5 year of treatment	168	0.00 (–0.01 to 0.01)
– after 1 year of treatment	113	0.00 (–0.01 to 0.01)
– after 2 years of treatment	55	–0.04 (–0.19 to 0.11)

Sicherheit:

- **Leflunomid vs. MTX:**

Verglichen mit MTX zeigte sich ein höheres Risiko unter Leflunomid hinsichtlich: Pruritus, Hypertension, Durchfall und Alopezie. Allerdings war das Risiko auf Schleimhautulzerationen und erhöhten Leberwerten geringer unter Leflunomide.

- **Leflunomid vs. Sulfasalazin:**

Höheres Risiko bei Rückenschmerzen und Durchfall unter Leflunomid verglichen mit Sulfasalazin.

TABLE 5 Summary of safety meta-analysis (only statistically significant comparisons showed)

Adverse event	Number of trials	Number of patients	RR (95% CI)	Heterogeneity P
leflunomide vs. placebo				
alopecia	3 ²³⁻²⁵	832	5.79 (2.09–16.08)	0
elevation of liver enzymes	2 ²³⁻²⁵	607	3.36 (1.71–6.63)	0
withdrawal due to adverse events	3 ²³⁻²⁵	832	2.69 (1.64–4.41)	0
diarrhea	2 ^{24,25}	525	2.21 (1.48–3.32)	0
allergic reactions	1 ²⁵	300	1.68 (1.01–2.79)	–
leflunomide vs. methotrexate				
pruritus	2 ^{26,29}	1503	3.40 (1.72–6.74)	0
hypertension	2 ^{25,26}	1363	2.75 (1.76–4.29)	0
diarrhea	3 ^{25,26,29}	1867	2.01 (1.60–2.54)	0
alopecia	3 ^{25,26,29}	1867	1.62 (1.21–2.17)	0
mouth ulceration	2 ^{25,26}	1363	0.61 (0.38–0.96)	0
elevation of liver enzymes >3 × ULN	1 ²⁶	999	0.26 (0.18–0.37)	–
leflunomide vs. sulfasalazine				
back pain	1 ²⁴	266	3.67 (1.05–12.85)	–
diarrhea	1 ²⁴	266	1.92 (1.00–3.69)	–

Abbreviations: UNL – upper normal limit, others – see TABLE 1

4. Fazit der Autoren:

There were no significant differences between the effects of treatment with leflunomide and methotrexate or sulfasalazine, but leflunomide monotherapy proved more effective than placebo in relieving symptoms and signs of RA.

5. Hinweise der FB Med

- Fazit weicht teilweise von der Ergebnisdarstellung ab
- Nur zwei Studien bei ACR50 gepoolt
- Dargestellte Ergebnisse (gepoolten ES) resultieren aus sehr wenigen Primärstudien

Aaltonen KJ et al., 2012 [1].
Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Existing TNF Blocking Agents in Treatment of Rheumatoid Arthritis.

1. Fragestellung

The aim of our study is to estimate the efficacy and the safety of TNF blockers in the treatment of RA and indirectly compare all five currently available blockers by combining the results from included RCTs.

2. Methodik

Systematischer Review/ Metaanalyse von RCT

Population: Erwachsene mit RA

Interventionen / Kontrolle: TNF-blockers vs. placebo, with or without concomitant MTX

Endpunkte: Efficacy data included ACR 20%, 50% and 70% improvements; safety

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Bis 06/2010

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 26 (n = 9862)

Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias

3. Ergebnisse

- Most Studies with an unclear risk of bias
- Studienpopulationen: sowohl MTX-naïve als auch MTX erfahrene Patienten

Wirksamkeit

Kombination therapy

- Kombination (TNFi + MTX) signifikant besser als MTX Monotherapie bzgl. ACR20, ACR50, ACR70 zu verschiedenen Zeitpunkten (3, 6, 12 Monate)
- In a subanalysis of trials with patients who had previously used MTX, the results were similar. In comparison to MTX, golimumab

	<p>combination therapy was still inferior in ACR 20 efficacy at 6 months to certolizumab combination therapy, with risk ratios of 2.14 (1.59–2.89) and 5.08 (3.46–7.48), respectively.</p> <ul style="list-style-type: none"> At six months patients <u>previously naive to MTX</u> are statistically significantly less likely to reach either ACR 20, 50 or 70 treatment responses compared to patients who had already been previously treated with MTX <p>Monotherapy</p> <ul style="list-style-type: none"> Monotherapie mit TNF-Blockern tendenziell besser als MTX-Monotherapie, aber Ergebnisse nicht statistisch signifikant., Stratifying RTCs by previous exposure to MTX does not show any statistically significant differences in the treatment response to TNF-blocker monotherapy between these two groups <p>Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> TNF-Blocker + MTX vs. MTX – mehr Nebenwirkungen bei Kombinationstherapie bzgl. Therapieabbruch und Infusions-/Injektions-Reaktionen TNF-Blocker vs. MTX: mehr Nebenwirkungen bei TNF-Blocker bei Infusions-/Injektions-Reaktionen <p>4. Fazit der Autoren: No single substance clearly rose above others in efficacy, but the results of the safety analyses suggest that etanercept might be the safest alternative. Interestingly, MTX performs nearly identically considering both efficacy and safety aspects with a margin of costs.</p> <p>5. Hinweise der FB Med</p> <ul style="list-style-type: none"> Schweregrad der Erkrankung spielte keine Rolle bei der Auswertung der Primärstudien
<p>Orme ME et al., 2012 [39]. Systematic review and network meta-analysis of combination and monotherapy treatments in disease-modifying antirheumatic drug-experienced patients with rheumatoid arthritis</p>	<p>1. Fragestellung Wirksamkeit von EU licensed-dose Biologica-Kombinationen bei RA Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf ein oder mehrere DMARDs</p> <p>2. Methodik SR/Metaanalyse/indirekter Vergleich (nach Bucher) von RCTs</p> <p>Population: Adult patients meeting the ACR classification criteria for RA, previously treated with MTX or other DMARD, <=15% of patients previously treated with TNF-α inhibitors</p> <p>Intervention Any bDMARD licensed in the EU Studies needed to include at least one treatment arm of bDMARD in combination with a DMARD or as a monotherapy</p> <p>Komparator (combination analysis) or placebo (monotherapy analysis)</p> <p>Endpunkte: ACR 20/50/70 response rates Outcome reported between 12 and 30 weeks of follow-up</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Bis 05/2010</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Einschluss von 37 Studien (23 nur Kombi-Therapie, 8 nur Monotherapie, 6 beides)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Risk of bias was assessed using criteria set out in the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) guidelines manual. For studies included in the meta-analysis, a formal assessment of publication bias was conducted via funnel plots with Egger's linear regression test of asymmetry.</p> <p>3. Ergebnisdarstellung:</p>

Study characteristics/ quality of studies

- patients had active RA in spite of prior treatment with a DMARD; (moderate to severe disease)
- in most trials, the patient population was anti-TNF α inhibitor-naïve
- The definition of “active RA” was inconsistent across studies
- The risk of bias, as assessed by NICE criteria, was considered low for the majority of included studies. For five studies, the risk of bias was unclear, due to incomplete reporting. Only the study by van Riel et al⁴⁷ was considered to have a high risk of bias, as there was no concealment of treatment allocation (and several other parameters were unclear).

Netzwerk-Meta-analyse zur Kombinationstherapie:

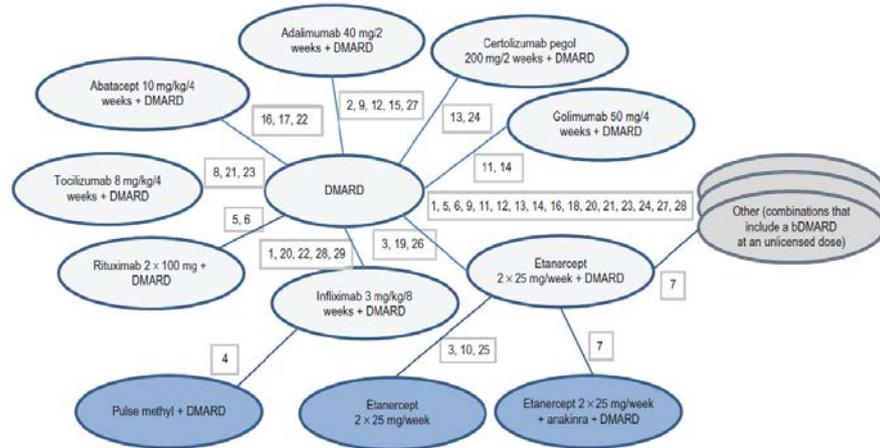


Figure 2 Network diagram for ACR20/50/70 outcomes for bDMARD combination therapies.

Notes: 1, Abe 2006; 2, Chen 2009; 3, Combe 2006; 4, Durez 2004; 5, Edwards 2004; 6, Emery 2010 (SERENE); 7, Genovese 2004; 8, Genovese 2008 (TOWARD); 9, Huang 2009; 10, Kameda 2010 (JESMR); 11, Kay 2008; 12, Keystone 2004 (DE019); 13, Keystone 2008 (RAPID 1); 14, Keystone 2009 (GO-FORWARD); 15, Kim 2007; 16, Kremer 2003; 17, Kremer 2006 (AIM); 18, Kremer 2010; 19, Lan 2004; 20, Maini 1999 (ATTRACT); 21, Maini 2006 (CHARISMA); 22, Schiff 2008 (ATTEST); 23, Smolen 2008 (OPTION); 24, Smolen 2009a (RAPID 2); 25, van Riel 2006 (ADORE); 26, Weinblatt 1999; 27, Weinblatt 2003 (ARMADA); 28, Westhovens 2006b (START); 29, Zhang 2006. DMARD 25 arms, 3039 patients; abatacept 10 mg/kg/4 weeks + DMARD 3 arms, 704 patients; adalimumab 40 mg/2 weeks + DMARD 5 arms, 495 patients; certolizumab pegol 200 mg/2 weeks + DMARD 2 arms, 639 patients; etanercept 2 x 25 mg/week + DMARD 6 arms, 500 patients; golimumab 50 mg/4 weeks + DMARD 2 arms, 124 patients; infliximab 3 mg/kg/8 weeks + DMARD 6 arms, 760 patients; rituximab 2 x 100 mg + DMARD 2 arms, 212 patients; tocilizumab 8 mg/kg/4 weeks + DMARD 3 arms, 1058 patients.

Netzwerk-Meta-Analyse zur Monotherapie

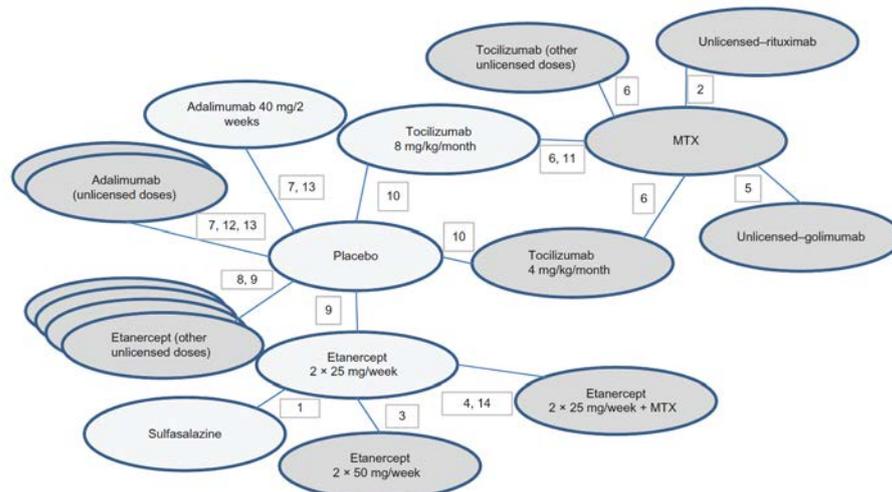


Figure 6 Network diagram for ACR20/50/70 outcomes for bDMARD monotherapy.

Notes: 1, Combe 2006; 2, Edwards 2004; 3, Johnsen 2006; 4, Kameda 2010 (JESMR); 5, Keystone 2009 (GO-FORWARD); 6, Maini 2006 (CHARISMA); 7, Miyasaka 2008 (Change); 8, Moreland 1997; 9, Moreland 1999; 10, Nishimoto 2004 (STREAM); 11, Nishimoto 2009 (SATORI); 12, van de Putte 2003; 13, van de Putte 2004; 14, van Riel 2006 (ADORE). Placebo 6 arms, 444 patients; MTX 4 arms, 488 patients; etanercept 2 x 25 mg/week, 5 arms, 441 patients; tocilizumab 8 mg/kg/4 weeks, 3 arms, 168 patients; adalimumab 40 mg/2 weeks, 2 arms, 204 patients; sulfasalazine 1 arm, 50 patients.

- Results
 - Kombination aus bDMARD + DMARD signifikant besser bzgl. ACR20/50/70 als DMARD allein (außer Rituximab bei ACR70)
 - Etanercept Kombination signifikant besser als Adalimumab, Infliximab, Abatacept Kombinationen bzgl. ACR20/50/70
 - keine signifikanten Unterschiede zwischen Etanercept-Kombination

und Certolizumab pergol oder Tocilizumab-Kombinationen

- Monotherapie mit Etanercept signifikant besser als Sulfasalazin bzgl. ACR 20/50/70

Table 6 American College of Rheumatology (ACR) criteria scores of 20, 50, and 70 network meta-analysis base case results for combination treatments in DMARD-experienced patients: licensed ETN combination versus other licensed biologic DMARD combination

Treatment	Control	Fixed effects OR v control (95% CrI)	Random effects OR v control (95% CrI)
ACR 20			
ETN 2 × 25 mg/week + DMARD	ABA 10 mg/kg/4 weeks + DMARD	2.715 (1.521, 4.956) [‡]	2.858 (1.306, 6.815) [‡]
ETN 2 × 25 mg/week + DMARD	ADA 40 mg/2 weeks + DMARD	2.53 (1.405, 4.742) [‡]	2.72 (1.235, 6.357) [‡]
ETN 2 × 25 mg/week + DMARD	CZP 200 mg/2 weeks + DMARD	0.836 (0.437, 1.613)	0.846 (0.341, 2.173)
ETN 2 × 25 mg/week + DMARD	GOL 50 mg/4 weeks + DMARD	2.546 (1.235, 5.249) [‡]	2.759 (1.066, 7.88) [‡]
ETN 2 × 25 mg/week + DMARD	INF 3 mg/kg/8 weeks + DMARD	2.651 (1.509, 4.791) [‡]	2.786 (1.299, 6.301) [‡]
ETN 2 × 25 mg/week + DMARD	RTX 2 × 1000 mg + DMARD	2.48 (1.278, 4.958) [‡]	2.521 (0.966, 6.711)
ETN 2 × 25 mg/week + DMARD	TOC 8 mg/kg/4 weeks + DMARD	1.987 (1.115, 3.602) [‡]	2.121 (0.959, 5.107)
ACR 50			
ETN 2 × 25 mg/week + DMARD	ABA 10 mg/kg/4 weeks + DMARD	2.871 (1.395, 6.523) [‡]	3.07 (1.161, 8.969) [‡]
ETN 2 × 25 mg/week + DMARD	ADA 40 mg/2 weeks + DMARD	2.625 (1.249, 6.101) [‡]	2.882 (1.082, 8.347) [‡]
ETN 2 × 25 mg/week + DMARD	CZP 200 mg/2 weeks + DMARD	1.144 (0.492, 2.847) [‡]	1.143 (0.358, 3.715)
ETN 2 × 25 mg/week + DMARD	GOL 50 mg/4 weeks + DMARD	2.264 (0.924, 5.999) [‡]	2.277 (0.672, 7.943)
ETN 2 × 25 mg/week + DMARD	INF 3 mg/kg/8 weeks + DMARD	2.896 (1.426, 6.583) [‡]	3.098 (1.186, 8.671) [‡]
ETN 2 × 25 mg/week + DMARD	RTX 2 × 1000 mg + DMARD	2.662 (1.109, 6.817) [‡]	2.714 (0.826, 9.174)
ETN 2 × 25 mg/week + DMARD	TOC 8 mg/kg/4 weeks + DMARD	1.759 (0.849, 4.018)	2.068 (0.766, 6.284)
ACR 70[†]			
ETN 2 × 25 mg/week + DMARD	ABA 10 mg/kg/4 weeks + DMARD	5.405 (1.348, 39.22) [‡]	5.278 (1.016, 46.3) [‡]
ETN 2 × 25 mg/week + DMARD	ADA 40 mg/2 weeks + DMARD	4.826 (1.171, 34.53) [‡]	5.45 (1.07, 45.914) [‡]
ETN 2 × 25 mg/week + DMARD	CZP 200 mg/2 weeks + DMARD	1.661 (0.329, 13.06)	1.636 (0.244, 14.84)
ETN 2 × 25 mg/week + DMARD	GOL 50 mg/4 weeks + DMARD	4.055 (0.796, 31.279)	4.312 (0.604, 48.757)
ETN 2 × 25 mg/week + DMARD	INF 3 mg/kg/8 weeks + DMARD	5.395 (1.358, 38.16) [‡]	5.642 (1.126, 48.13) [‡]
ETN 2 × 25 mg/week + DMARD	RTX 2 × 1000 mg + DMARD	7.924 (1.686, 59.453) [‡]	8.058 (1.225, 78.37) [‡]
ETN 2 × 25 mg/week + DMARD	TOC 8 mg/kg/4 weeks + DMARD	2.385 (0.593, 16.28)	2.766 (0.535, 25.2)

Notes: [†]ACR 70 data with continuity correction; [‡]licensed ETN combination has significantly higher odds of ACR outcome compared to other licensed biologic DMARD combination (based on the 95% CrI).

Abbreviations: ABA, abatacept; ADA, adalimumab; ANA, anakinra; CrI, credible interval (Bayesian probability interval); CZP, certolizumab pegol; DMARD, disease-modifying antirheumatic drug (MTX or SUL); ETN, etanercept; exp, experienced; GOL, golimumab; INF, infliximab; MTX, methotrexate; OR, odds ratio; RTX, rituximab; SUL, sulfasalazine; TOC, tocilizumab.

4. Fazit der Autoren:

Licensed bDMARDs are efficacious in patients with an inadequate response to conventional therapy, but TNF- α inhibitor combination therapies are not equally effective.

5. Hinweise der FB Med

- Schweregrad der Erkrankung spielte keine Rolle bei der Auswertung der Primärstudien.

Lee YH et al., 2011 [24].

The efficacy and safety of rituximab for the treatment of active rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.

1. Fragestellung

The aims of this study were to assess the efficacy and safety of rituximab in patients with active RA.

2. Methodik

Population: patients with active RA; intolerant or resistant to DMARD or TNF-blocker

Interventionen: Rituximab + MTX

Kontrolle: placebo + MTX

Endpunkte: ACR 20, 50, 70 – Ansprechrates

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Bis 12/2009

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 3 (n = 938 Pat.)

Qualitätsbewertung der Studien: assessment of concealment of treatment allocation, blinding, and adequacy of analyses

3. Ergebnisdarstellung

Studiencharakteristika:

Table 1 Characteristics of the studies included in the meta-analysis

Study	Country	Study design (name)	Patient number (intention to treat)	RF positivity (%)	Subjects	Treatments (numbers)	Follow-up period	ACR20, 50, 70 (%)
A								
Cohen et al. [11]	UK	RCT (REFLEX)	517 (499)	79	Active RA inadequate response or intolerant to anti-TNF	Rituximab + MTX (298) versus placebo + MTX (201)	24 weeks	51, 27, 12 versus 18, 5, 1
Emery et al. [12]	UK	RCT (DANCER)	341 (244)	82	Active RA, failure to DMARDs, biologic response modifiers	Rituximab + MTX (123) versus placebo + MTX (122)	24 weeks	54, 34, 20 versus 28, 13, 5
Edwards et al. [13]	UK	RCT	80 (80)	100	Active RA despite current MTX	Rituximab + MTX (40) versus placebo + MTX (40)	48 weeks	65, 35, 15 versus 20, 5, 0
Study		Concealment of allocation	Placebo control		Patient blinding	Intention-to-treat analysis	Patients randomly assigned	Duration of follow-up
B								
Cohen et al. [11]		Unclear	Adequate		Adequate	Adequate	Adequate	24 weeks
Emery et al. [12]		Unclear	Adequate		Adequate	Adequate	Adequate	24 weeks
Edwards et al. [13]		Unclear	Adequate		Adequate	Adequate	Adequate	48 weeks

RF, rheumatoid factor; RCT, randomized controlled trial; REFLEX, randomized evaluation of long-term efficacy of rituximab; DANCER, dose-ranging assessment international clinical evaluation of rituximab in rheumatoid arthritis; TNF, tumor necrosis factor; DMARD, disease modifying anti-rheumatic drug; RA, rheumatoid arthritis; MTX, methotrexate; ACR20, 50, and 70 American College of Rheumatology 20, 50, and 70% response rates

- ACR20, ACR50, and ACR70 response rates were significantly higher for rituximab plus MTX-treated patients than for MTX plus placebo-treated patients (ACR50; RR 3.648, 95% CI 2.478–5.369)
- Regarding safety, rituximab was not found to be associated with any increase in AEs. Furthermore, no significant difference was observed between rituximab plus MTX and MTX plus placebo controls with respect to the proportions of patients that experienced at least one SAE.

4. Fazit der Autoren:
A single course of rituximab with concomitant MTX therapy was found to be effective in DMARD or TNF-blocker-resistant or intolerant patients with active RA.

5. Hinweise der FB Med

- Schweregrad der Erkrankung spielte keine Rolle bei der Auswertung der Primärstudien.
- nur 3 Primärstudien eingeschlossen
- keine Langzeitstudien
- beträchtliche qualitative und hohe quantitative Heterogenität zwischen den Primärstudien

An MM et al., 2010 [2].
The addition of tocilizumab to DMARD therapy for

1. Fragestellung
The purpose of this study was to evaluate the effect of adding tocilizumab to DMARD therapy for the treatment of RA.

2. Methodik

Population: Patients of all ages with RA (ACR 1987 revised criteria for RA).

<p>rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials.</p>	<p>Vergleich: Tocilizumab in combination with DMARDs vs. DMARDs alone</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Primary:</u> Proportion of patients with a 20% improvement in RA signs and symptoms according to ACR criteria (ACR20 response) • <u>Secondary:</u> Proportion of patients with an ACR50 and ACR70 response and the proportion of patients with remission according to the Disease Activity Score <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Bis 08/2009</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 (n = 2701)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Jadad score</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Bei drei der vier Studien handelt es sich um vorbehandelte Patienten. Bei der Studie von Genovese et al. fehlt eine derartige Angabe.</p> <p><i>Study quality</i></p> <p>All RCTs were assessed to be good in terms of methodology, with blinding protocols. A high Jadad score (two RCTs had a score of 5; two had a score of 4) also indicated the high quality of the RCTs included in the meta-analysis. We examined the funnel plot [standard error (SE) of log RR plotted against RRs) to estimate publication bias and obtained a symmetric inverse funnel distribution.</p> <p><i>Results:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • The addition of tocilizumab to therapeutic regimens with DMARDs was associated both clinically and statistically with an increased number of patients achieving the ACR20 response [8 mg/kg, risk ratio (RR) 2.53, 95% CI: 1.89–3.39; 4 mg/kg, RR 1.96, 95% CI 1.40–2.73], as well as the ACR50 and ACR70 response, and showing remission according to the Disease Activity Score based on 28 joints. • However, the benefits were gained at the expense of the tendency of the patient to experience more adverse events (8 mg/kg, RR 1.12, 95% CI 1.03–1.20; 4 mg/kg, RR 1.08, 95% CI 1.00–1.17).
	<p>4. Fazit der Autoren</p> <p>The superior efficacy of combined tocilizumab + DMARD therapy is associated with the tendency for the patient to have more AEs. Consequently, the benefits and disadvantages of such combined treatments should be carefully balanced against each other in RA therapy. We suggest that 8 mg/kg every 4 weeks should be the recommended dose of tocilizumab.</p> <p>5. Hinweise der FB Med</p> <p>Unklar ob die Patienten in der Studie von Genovese et al. vorbehandelt waren</p>
<p>Wiens A et al., 2010 [50]. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of adalimumab for treating rheumatoid arthritis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The aim of this study is to provide a systematic review and meta-analysis to assess the efficacy and safety of ADA treatment, relative to a placebo, in adult patients with RA, using or not concomitant MTX.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patients with RA</p> <p>Intervention: Adalimumab oder adalimumab + MTX</p> <p>Kontrolle: Placebo oder Placebo + MTX</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>primär:</u> Response of RA to treatment with ADA by the ACR outcome

measures ACR20, 50 and 70

- sekundär: SAEs, serious infections, malignancy and deaths) and withdrawals from treatment due to lack of efficacy or AEs

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Nicht angegeben

Anzahl eingeschlossener Studien/Patienten (Gesamt): 8 (n = 2692)

Qualitätsbewertung der Studien: Jadad Score;

Only studies with moderate or high quality were included in the meta-analysis.

3. Ergebnisdarstellung

Included studies

- Three studies compared ADA vs. placebo without concomitant MTX
- Four other studies performed the comparison in which both groups received MTX
- One study presented 83% of the patients using at least one DMARD during the comparison between ADA and placebo.
- All studies included patients with active disease, according to ACR criteria, except one, which included only patients with less than three years of RA. Five studies included patients with failure to at least one treatment with DMARD.

Table 1 Patients baseline characteristics of included RCTs

Study (Jadad's score) and interventions	N	Mean age (years)	Mean disease duration (years)	Mean no. of previous DMARDs	Mean no. of swollen joints	Mean no. of tender joints	% on steroids	% on NSAIDs	Mean baseline HAQ score
STAR [25] (5)									
Adalimumab 40 mg s.c. eow	318	55	9	>2.1	20	27	51	62	1.37
Placebo s.c. eow + DMARDs	318	56	12	>2.0	21	27	54	64	1.43
van de Putte et al. [13] (3)									
Adalimumab 20 mg s.c. weekly	72	54	10	4.1	19.6	31.7	76	76	1.79
Placebo s.c. weekly	70	50	9	3.5	20.2	30.9	77	80	1.63
Weinblatt et al. [24] (4)									
Adalimumab 40 mg s.c. eow + methotrexate	67	57	12	2.9	17	28	46	NR	1.55
Placebo s.c. eow + methotrexate	62	56	11	3	16	28	58	NR	1.64
van de Putte et al. [20] (5)									
Adalimumab 20 mg s.c. weekly	112	54	11	3.6	19	35	68	75	1.88
Adalimumab 40 mg s.c. weekly	113	53	11	3.8	20	33	68	82	1.83
Placebo s.c. weekly	110	54	12	3.6	19	35	67	84	1.88
Keystone et al. [22] (4)									
Adalimumab 40 mg s.c. eow + methotrexate	207	56	11	2.4	19	27	44.9	NR	1.45
Adalimumab 20 mg s.c. weekly + methotrexate	212	57	11	2.4	19	27	–	NR	1.44
Placebo s.c. weekly + methotrexate	200	56	11	2.4	19	28	49.5	NR	1.48
Breedveld et al. [21] (5)									
Adalimumab 40 mg s.c. eow + methotrexate	268	51.9	0.7	0.4	21	31	36	NR	1.47
Placebo s.c. eow + methotrexate	257	52	0.8	0.4	22	32	35	NR	1.48
Kim et al. [23] (4)									
Adalimumab 40 mg s.c. eow + methotrexate	65	48.5	6.8	most: 2 a 3	12.2	19.2	NR	NR	1.4
Placebo w.c. eow + methotrexate	63	49.8	6.9	most: 2 a 3	12.8	20.3	NR	NR	1.3
Miyasaka [19] (4)									
Adalimumab 40 mg s.c. eow	91	56.9	9.9	at least one	19.1	24.4			1.64
Placebo s.c. eow	87	53.4	8.4		19.3	23.7	37.8	10.8	1.39

There is only one value from total of both groups

eow Every other week, HAQ health assessment questionnaire, NSAIDs non-steroidal anti-inflammatory drugs, DMARDs disease-modifying antirheumatic drugs, NR not reported, NR not reported, N participants

Results

Superiority of Adalimumab (+/- MTX) vs control (placebo +/- MTX) was shown based on ACR20, ACR50 and ACR70 from 6 months to 2 years of treatment

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

This meta-analysis shows a higher efficacy of ADA relative to placebo, but clinicians should be careful regarding adverse events in ADA-treated patients.

5. Hinweis der FB Med

- Jadad-Score allein als ergebnisdarstellungssteuerndes Qualitätsmerkmal ist problematisch, da Jadad-Score als

Qualitätsbewertungssystem umstritten	
<p>Jansen JP et al., 2014 [19]. Comparative efficacy of biologics as monotherapy and in combination with methotrexate on patient reported outcomes (PROs) in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to conventional DMARDs – a systematic review and network meta-analysis.</p>	<p>1. Fragestellung To compare biologics as monotherapy or in combination with methotrexate (MTX) in terms of patient reported outcomes (PROs) in RA patients with an inadequate response to conventional DMARDs (DMARD-IR).</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: DMARD-IR RA patients</p> <p>Intervention: Tocilizumab, TNF-blockers, abatacept, and anakinra in their usual dose, alone and in combination with conventional DMARDs. Rituximab was not considered because its label is restricted to TNF-IR patients. Tofacitinib was not included because it was not approved at the time of this study</p> <p>Kontrolle: Placebo or one of the regimes described under interventions. Comparisons of different dosages of the same intervention only, or comparison of the same interventions with different background treatments were excluded</p> <p>Endpunkte: HAQ-DI, Pain, PGA, SF36, and fatigue</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Systematische Literaturrecherche bis 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossener Studien/Patienten (Gesamt): A total of 26 full text reports corresponding to 20 different RCTs.</p> <p>Qualität der Studien: Most of the trials were multi-centred and included patients predominantly from Europe and North America. The RCTs were generally considered to be good quality (Jadad score range 3–5).</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><u>In general:</u> To synthesize the results of the included studies, Bayesian network meta-analysis models were used! → Ergebnisse basieren auf indirekter Evidenz! For the analysis we grouped the different aTNFs because previous analysis demonstrated that the different aTNFs are exchangeable</p> <p>Monotherapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tocilizumab monotherapy showed greater improvements in pain (–11.1; 95% CrI –21.3, –0.1) than aTNF as monotherapy, and can be expected to be more efficacious in terms of PGA as well (–10.3, 95% CrI –20.4, 0.8; probability better = 97%). • Tocilizumab was at least as efficacious as aTNF agents in HAQ-DI improvements (–0.16; 95% CrI –0.37, 0.05; probability better = 94%) • Given the available studies, no comparison of SF36 for the biologics as monotherapy was possible. <p>Treatment in combination with methotrexate:</p> <ul style="list-style-type: none"> • aTNF (–17.9, –19.1), abatacept (–23.0, –13.6) and tocilizumab (–16.0, –15.1) in combination with MTX showed comparable reductions in pain and PGA relative to MTX in this DMARD-IR population. • These improvements over MTX are expected to be greater than the MCID. The reduction in pain and PGA with anakinra (–7.3, –8.7) was smaller. • Regarding HAQ-DI, the greatest improvements over MTX can be expected with aTNF (–0.30) and tocilizumab (–0.27), both clinically meaningful, followed by abatacept (–0.21) and anakinra (–0.11). Improvements in physical health according to the SF36-PCS with abatacept, aTNF and tocilizumab were comparable.

	<p>Comparison of monotherapy and treatment in combination with methotrexate:</p> <ul style="list-style-type: none"> • There is a 93% and 96% probability that aTNF in combination with MTX results in a greater reduction in pain (-12.4) and PGA (-16.1) than aTNF as monotherapy. These differences are expected to be greater than the MCID. • For HAQ-DI there is a 92% chance that aTNF with MTX is more efficacious than aTNF as monotherapy (-0.21). For tocilizumab however, the improvement in pain, PGA, and HAQ-DI with and without MTX was comparable at 24 weeks. • Efficacy of anakinra + MTX was much smaller as compared to other biologics. • The greatest improvements in HAQ-DI relative to MTX were observed with aTNF + MTX (-0.30 (-0.37, -0.22)) and tocilizumab + MTX (-0.27 (-0.42, -0.12)), followed by abatacept + MTX (-0.21 (-0.37, -0.05)) and anakinra + MTX (-0.11 (-0.26, 0.05)). • There is a >90% probability that aTNF +MTX results in a greater improvement in pain (-12.4), PGA (-16.1) and HAQ-DI (-0.21) than aTNF as monotherapy. • Efficacy of tocilizumab + MTX showed comparable improvements in PROs as tocilizumab monotherapy. <p>4. Fazit der Autoren:</p> <p>Based on a network meta-analysis involving indirect comparison of trial findings, the following observations were made for DMARD-IR patients. In monotherapy, tocilizumab was associated with a greater improvement in pain and self-reported disease activity than aTNF, and was at least as efficacious regarding functional ability. The improvements in PROs with aTNF, abatacept and tocilizumab in combination with MTX were comparable. Improvements in PROs with tocilizumab as monotherapy were similar to that of tocilizumab +MTX, whereas aTNF as monotherapy was likely to be less efficacious than aTNF + MTX.</p>
<p>Scott DL et al., 2014 [43]. Randomised controlled trial of Tumour necrosis factor inhibitors Against Combination Intensive Therapy with conventional disease-modifying antirheumatic drugs in established rheumatoid arthritis: the TACIT trial and associated systematic reviews.</p>	<p>1. Fragestellung (HTA programme) We assessed whether or not combination DMARDs (cDMARDs) give equivalent clinical benefits at lower costs in RA patients eligible for TNFis.</p> <ul style="list-style-type: none"> • We assessed whether or not RA patients eligible to receive TNFis achieve similar outcomes with cDMARDs in a <u>head-to-head trial</u> that compared both approaches [Tumour necrosis factor inhibitors Against Combination Intensive Therapy (TACIT)]. • We also <u>systematically reviewed</u> published trials that assessed the efficacy of cDMARDs, TNFis with methotrexate and both approaches in patients with active RA. <p>2. Methodik des SR</p> <p>Population: Early and established RA patients</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Early RA:</i> disease duration was < 3 years • <i>Established RA:</i> patients were treatment resistant to at least one previous DMARD given for at least 3 months <p>Intervention:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Early RA:</i> one or other or both of cDMARDs and TNFi/MTX • <i>Established RA:</i> one or other or both of cDMARDs and TNFi/MTX; when more than one dosage of TNFi was used the treatment arm that mirrored clinical practice the closest was chosen <p>Komparator: DMARD monotherapy</p> <p>Endpunkte: American College of Rheumatology responses, withdrawals (for inefficacy), disability (HAQ score)</p>

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):

Ovid MEDLINE and EMBASE were searched from 1946 to 2013.

Anzahl eingeschlossener Studien/Patienten (Gesamt):

32 für early RA; 19 für established RA

Qualität der Studien:

Risk of Bias of Individual Studies in Systematic Reviews of Health Care Interventions. Methods Guide for Comparative Effectiveness Review. (AHRQ Publication)

Heterogeneity: The cDMARD trials showed no evidence of heterogeneity in ACR20–70 scores. In contrast, the TNFi trials showed significant heterogeneity in ACR20 scores ($p < 0.00001$) and ACR50 scores ($p < 0.0002$) and borderline heterogeneity in ACR70 scores ($p = 0.06$).

3. Ergebnisdarstellung

SR of early RA

- 19 trials compared cDMARDs with methotrexate
- 10 trials compared TNFi/methotrexate with methotrexate monotherapy
- 3 trials compared cDMARDs with TNFi/methotrexate

American College of Rheumatology responses and withdrawals for inefficacy

Indirect comparisons showed that in trials of DMARD combinations more patients achieved ACR20–70 responses with combination therapy (OR 1.76–2.81) and less patients withdrew because of inefficacy with combination therapy (OR 0.47, 95% CI 0.34 to 0.64). In trials of TNFi/methotrexate combinations more patients achieved ACR20–70 responses with combination therapy (OR 1.88–2.22) and fewer patients withdrew because of inefficacy with combination therapy (OR 0.44, 95% CI 0.22 to 0.85). Sensitivity analysis of trials using only methotrexate monotherapy showed similar results.

Direct comparisons showed that there were no differences between DMARD combinations and TNFi/methotrexate with regard to ACR20 outcomes or patient withdrawals because of inefficacy. However, fewer patients achieved ACR50 and ACR70 responses using cDMARDs than using TNFi/methotrexate (ORs 0.54 and 0.53 respectively). Overall, there were small differences in favour of TNFi/methotrexate compared with cDMARDs at most time points but these were not always significant. There were also marked differences in response rates in the different trials.

Disability

In the indirect comparisons there were greater improvements in HAQ scores with both combination regimens when compared with DMARD monotherapy (OR -0.15, 95% CI -0.23 to -0.07) or methotrexate monotherapy (OR -0.17, 95% CI -0.33 to -0.01). No RCTs that made a direct comparison between cDMARDs and TNFi/methotrexate reported HAQ outcomes.

Toxicity

Indirect comparisons showed that more patients withdrew with DMARD combinations because of toxicity than with DMARD monotherapy (OR 1.50, 95% CI 1.11 to 2.03) or with methotrexate monotherapy (OR 2.69, 95% CI 1.49 to 4.83). There were no differences between TNFi/methotrexate and methotrexate monotherapy in terms of withdrawals because of toxicity. The direct comparisons showed no differences in patient withdrawal because of toxicity

SR of established RA:

- 10 trials compared cDMARDs with DMARD monotherapy, of which six used methotrexate monotherapy as the control arm,
- Eight trials compared TNFi/methotrexate with methotrexate monotherapy, with one involving infliximab, two etanercept, one adalimumab, two golimumab and two certolizumab pegol.

- one trial made a direct comparison between methotrexate/sulfasalazine/hydroxychloroquine and etanercept/methotrexate.

Wirksamkeit

American College of Rheumatology responses and withdrawals for inefficacy

- In trials of DMARD combinations more patients achieved ACR20–70 responses with combination therapy (OR 2.75–5.07).
- More patients withdrew with combination therapy (OR 1.51, 95% CI 1.02 to 2.25).
- Sensitivity analysis of RCTs that included a methotrexate monotherapy arm showed that more patients achieved ACR20–70 responses with combination therapy (OR 3.55–4.74) but few patients withdrew because of inefficacy (OR 0.34, 95% CI 0.20 to 0.59).
- In trials of TNFi/methotrexate combinations more patients achieved ACR20–70 responses with combination therapy (OR 5.32–8.13)
- Fewer patients withdrew because of inefficacy with combination therapy (OR 0.12, 95% CI 0.06 to 0.25).
- The trial comparing triple DMARD therapy with etanercept/MTX237 showed no statistical difference between groups in ACR20 (57% vs. 66%), ACR50 (35% vs. 43%) and ACR70 (18% vs. 26%). This study did not report patient withdrawals for inefficacy.

Disability

- Five randomised trials of cDMARDs reported change in HAQ scores
- Only three of these trials reported both mean changes and SDs for these changes.
- A combined analysis of these three trials' HAQ scores showed that, overall, there were greater improvements with cDMARDs than with DMARD monotherapy (WMD -0.19, 95% CI -0.27 to -0.10).
- Only one of these RCTs used methotrexate as the monotherapy this trial also showed greater improvement with cDMARDs (WMD -0.30, 95% CI -0.42 to -0.18).
- For TNFi/methotrexate combinations five trials reported change in HAQ scores
- In all of these trials there was an improvement in HAQ score in the combination arm.
- One trial reported mean (SD) change in HAQ score (WMD -0.35, 95% CI -0.56 to -0.14).
- The trial that made a direct comparison between methotrexate/sulfasalazine/hydroxychloroquine and etanercept/methotrexate reported mean HAQ scores at 48 weeks.
- There was no difference in HAQ scores between triple DMARD therapy (0.93 ± 0.85) and etanercept/methotrexate (0.83 ± 0.81).

Sicherheit:

- For cDMARDs, all 10 trials reported patient withdrawals because of toxicity.
- The overall OR for withdrawal with combination therapy was 1.51 (95% CI 1.02 to 2.25). Seven of these studies used methotrexate as the monotherapy arm; the OR for withdrawal was 1.58 (95% CI 0.97 to 2.59).
- For TNFi/methotrexate combinations, eight trials reported patient withdrawals because of toxicity.
- There were no significant differences between treatments, with an OR of 0.94 (95% CI 0.62 to 1.41).
- The direct comparison trial did not report patient withdrawals because of toxicity.

4. Fazit und Anmerkungen der Autoren

Systematic reviews of published trials in both early RA and established RA show equivalence of cDMARDs with TNFis.

- Only three RCTs directly compared cDMARDs with TNFi/methotrexate combinations and all of these were in early RA. Although we have relied

	<p>more on indirect comparisons, these are invariably less informative than direct comparisons.</p> <ul style="list-style-type: none"> • There was diversity in the range of cDMARDs used and some are not commonly used in clinical practice, for example bucillamine and doxycycline.
<p>Schoels M et al., 2012 [42]. Comparative effectiveness and safety of biological treatment options after tumour necrosis factor α inhibitor failure in rheumatoid arthritis: systematic review and indirect pairwise meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung Optimal treatment for RA after inadequate response (IR) to tumour necrosis factor (TNF) α inhibitors remains uncertain. <u>Objective:</u> To compare the efficacy and safety of biological agents after TNF α inhibitors IR.</p>
	<p>2. Methodik SR mit placebokontrollierten RCTs und indirektem Vergleich (Brückenkompator: Placebo)</p> <p>Population: Adult RA populations with an inadequate therapeutic response to one or more TNF inhibitors</p> <p>Intervention: a new biological treatment (combined with synthetic DMARD)</p> <p>Kontrolle: Placebo using synthetic DMARDs only</p> <p>Outcomes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Efficacy was defined as rates of ACR (20%, 50% and 70%) response, EULAR response criteria, or achieving remission (or a low disease activity state). • Safety outcomes extracted at the study level included any AEs, SAEs, serious infections and infusion- or injection-related reactions after a follow-up of ≥ 8 weeks. <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Bis 03/2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 4 (n = 1873)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Jadad Scale</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><i>Studiencharakteristika:</i></p>

Table 1 Patient baseline characteristics

Treatment/study, year of publication	Co-medication (DMARD)	Patient (N)	Age (years)‡	Disease duration (years)	Female (%)	HAQ-DI‡	SJC‡	TJC‡	DAS28‡	Jadad score
ABA* Genovese ATAIN; 2005	75% MTX*	393	53.4±12.4	12.2±8.5	77.1	1.8±0.6	22.3±10.2	31.2±13.0	6.5±0.9	3
GOL Smolen GO-AFTER 50 mg; 2009	†66% MTX	461 (all) (†304)	55.0 (46.0–63.0)§	9.6 (5.6–17.2)§	74	1.6 (1.1–2.0) (all) (†1.5 (1.1–1.9))§	14.0 (9.0–25.0)§	27.0 (16.0–42.0)§	6.3 (5.6–7.2)§	4
RTX Cohen REFLEX; 2006	MTX, 16.4±8.8 mg weekly	520	52.2±12.2	12.1±8.3	81	1.9±0.5	23.4±11.8	33.9±15.1	6.9±1.0	5
TOC Emery RADIATE 8 mg; 2008	MTX (15.7±4.4 mg)	499	53.9±12.7	12.6±9.3	84	1.7±0.6	18.9±10.9		7.0±0.9	3

*Mixed population of patients receiving MTX (75%), and patients receiving monotherapy.

†Subgroup of patients receiving a combination of GOL and MTX.

‡Numbers are mean±SD if not indicated otherwise.

§Median (IQR).

ABA, abatacept; DAS, Disease Activity Score; DMARD, disease modifying drugs; GOL, golimumab; HAQ-DI, Health Assessment Questionnaire-Disability Index; MTX, methotrexate; RTX, rituximab; SJC, swollen joint count; TJC, tender joint count; TOC, tocilizumab.

Direct comparison:

abatacept, golimumab, rituximab and tocilizumab vs. placebo:

- statistically significant mean ORs of 3.3-8.9 for ACR20, 5.5-10.2 for ACR50 and 4.1-13.5 for ACR70.
- Risks of AEs, SAEs and SIs vs. placebo were non-significant.

Indirect pairwise comparisons

Efficacy

- The four biological agents showed no significant differences in ACR50 and ACR70.
- Golimumab had a significantly lower OR (0.56-0.59) for ACR20 but significantly fewer AEs (RD 0.13-0.18).
- Efficacy after one vs. multiple TNF inhibitors failures did not differ significantly between the different biological agents.

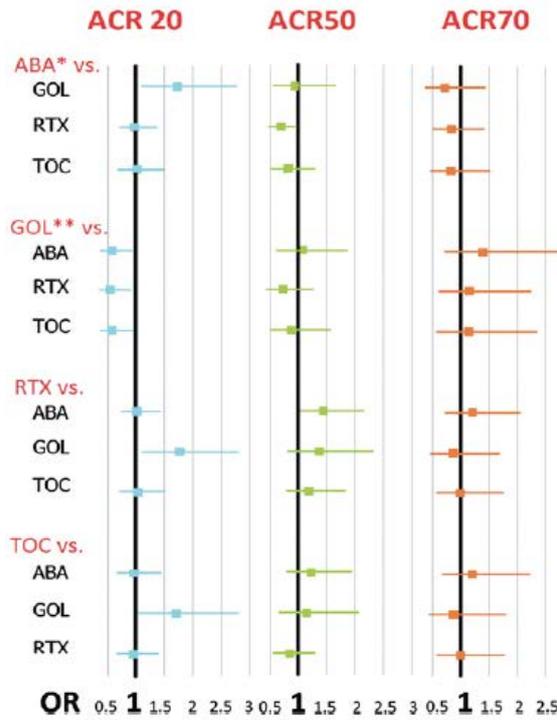


Figure 3 Efficacy in pairwise comparisons. similar success rates of abatacept (ABA), golimumab (GOL), rituximab (RTX), tocilizumab (TOC). Top to bottom: ABA is comparator versus GOL, RTX, TOC; GOL versus ABA, RTX, TOC; RTX versus ABA, GOL, TOC; TOC versus ABA, GOL, RTX. OR (95% CI) for American College of Rheumatology (ACR)20 (left column), ACR50 (middle column) and ACR70 (right column) are displayed in red. Black vertical lines indicate an OR of 1. ORs > 1 (right of the black line) favour the comparator drug shown in red, ORs < 1 (left of the black line) indicate poorer response rates than with the red comparator drug shown in red.

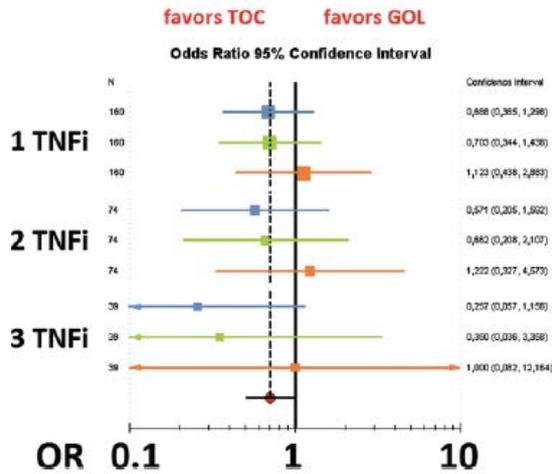


Figure 4 Efficacy after multiple tumour necrosis factor inhibitor (TNFi) failures. Response rates of golimumab (GOL) and tocilizumab (TOC). American College of Rheumatology (ACR)20 (blue lines), ACR50 (green lines) and ACR70 (orange lines) of patients for whom one (top), two (middle) and three (bottom) TNFi had previously failed.

Safety

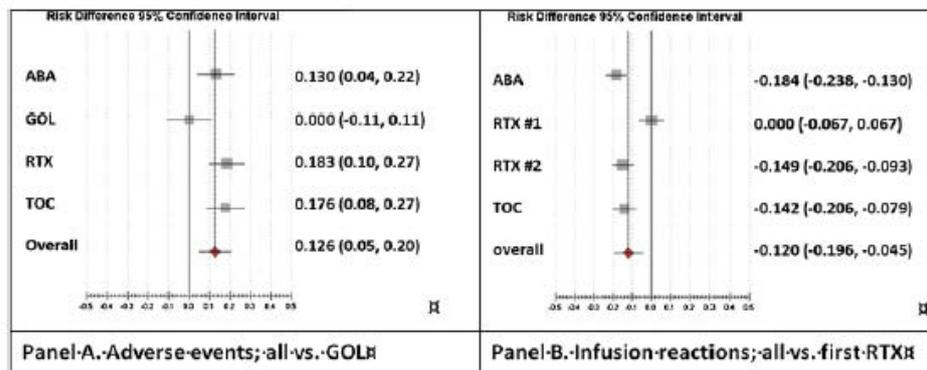


Figure 5 Drug safety. (A) Pairwise indirect comparison against golimumab (GOL): abatacept (ABA), rituximab (RTX) and tocilizuma higher general adverse event rates. (B) Infusion reactions within 24 h: pairwise indirect comparison against the first RTX infusion (RT) higher risk than in TOC and ABA.

4. Fazit der Autoren:

In patients refractory to one or more TNF inhibitors, new biological agents provide significant improvement with good safety. Lacking head-to-head trials, indirect meta-analysis enables a comparison of effectiveness and safety of biological agents with each other and shows that all biological agents have similar effects.

In conclusion, in this patient group characterised by disease refractory to multiple previous treatments, significant improvement is possible with approved biological agents, which also show acceptable safety outcomes in the studied trial populations.

5. Hinweise der FB Med

nur 2 der eingeschlossenen Studien berichteten incomplete response

Malottki K et al., 2011 [30]. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a tumour necrosis factor inhibitor: a systematic review and economic evaluation

1. Fragestellung

To assess the clinical effectiveness and cost-effectiveness of adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept when used in patients with RA who have tried conventional agents and have failed to improve after trying a first TNF inhibitor.

2. Methodik

Population: Patients with RA who have tried conventional agents and have failed to improve after trying a first TNF inhibitor

Interventionen, Kontrolle (Vergleiche): Adalimumab (ADA), etanercept (ETN), infliximab (IFX), rituximab (RTX), abatacept (ABT)

Endpunkt: clinical outcomes related to efficacy, safety or tolerability treatment withdrawal (and reasons for withdrawal)

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Bis 2009

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 5 RCTs,
1 comparative study
1 controlled study
28 uncontrolled studies

Weitere Einschlusskriterien:

- mindestens 12 Wochen Studiendauer
- for non-randomised studies – at least 20 patients in one arm

3. Ergebnisdarstellung

TABLE 2 Mapping of identified studies

Comparators	Interventions (newly initiated)					
	ADA	ETN	IFX	TNF inhibitors	RTX	ABT
None ^a	Bennett 2005 ³² (n=26, 52 weeks) Wick 2005 ⁵⁴ (n=27, 24 weeks) Nikas 2006 ⁸⁴ (n=24, 52 weeks) Bombardieri 2007 ^{95,96} (n=899, 12 weeks) van der Bijl 2006 ⁹⁷ (n=41, 16 weeks)	Haroui 2004 ³⁸ (n=25, 12 weeks) Buch 2005 ⁹⁹ (n=207, 12 weeks) Cohen 2005 ¹⁰⁰ (n=24, 13 weeks) Buch 2007 ¹⁰¹ (n=95, 12 weeks) Iannone 2007 ¹⁰² (n=37, 24 weeks) Laas 2008 ¹⁰³ (n=49, >36 weeks) Bingham 2009 ¹⁰⁴ (n=201, 16 weeks)	Ang 2003 ¹⁰⁵ (n=24, unclear) Hansen 2004 ¹⁰⁶ (n=20, unclear) Yazici 2004 ¹⁰⁷ (n=21, unclear)	Gomez-Reino 2006 ¹⁰⁸ (n=488, 104 weeks) Solau-Gervais 2006 ¹⁰⁹ (n=70, > 13 weeks) Hjardem 2007 ¹¹⁰ (n=235, 13 weeks) Dufner 2008 ¹¹¹ (n=109, up to 208 weeks) Karlsson 2008 ¹¹² (n=337, 13 weeks) Blom 2009 ¹¹³ (n=197, 48 weeks)	Bokarewa 2007 ¹¹⁴ (n=48, 52 weeks) Jois 2007 ¹¹⁵ (n=20, 26 weeks) ^b Keystone 2007 ¹¹⁶ (n=158, 24 weeks) Assous 2008 ¹¹⁷ (n=50, 26 weeks) Thurlings 2008 ¹¹⁸ (n=30, 24 weeks)	ATTAIN LIE ¹¹⁹ (n=317, < 260 weeks) ARRIVE ¹²⁰ (n=1,046, 24 weeks)

Quantity and quality of evidence: No directly relevant head-to-head trial directly comparing any of the five technologies against each other or directly comparing any of the technologies against other biologics or previously untried, newly initiated DMARDs, was found.

Comparative effectiveness: No RCT provided evidence on genuine head-to-head comparisons between the technologies, other biologics and newly initiated, previously untried DMARDs.

Evidence from randomised controlled trials

The effectiveness of RTX was demonstrated in a good-quality RCT (REFLEX). At 6 months, significantly more patients treated with RTX achieved American College of Rheumatology (ACR) 20 [relative risk (RR) = 2.85, 95% confidence interval (CI) 2.08 to 3.91] and ACR70 (RR = 12.14, 95% CI 2.96 to 49.86) compared with those treated with the placebo. Significant differences between groups in favour of RTX were observed at 6 months for mean change from baseline in Disease Activity Score 28 (DAS28) (mean difference -1.50, 95% CI -1.74 to -1.26) and mean change from baseline in Health Assessment Questionnaire (HAQ) score (mean difference -0.30, 95% CI -0.40 to -0.20).

The effectiveness of ABT was demonstrated in a good-quality RCT (ATTAIN). At 6 months, significantly more patients treated with ABT achieved ACR20

	<p>(RR = 2.56, 95% CI 1.77 to 3.69) and ACR70 (RR = 6.70, 95% CI 1.62 to 27.80) compared with those treated with the placebo. Significant differences between groups in favour of ABT were observed at 6 months for mean change from baseline in DAS28 score (mean difference -1.27, 95% CI -1.62 to -0.93) and mean change from baseline in HAQ score (mean difference -0.34, insufficient data for calculating 95% CI).</p> <p>One small RCT (OPPOSITE, n = 27) compared switching to IFX versus staying on ETN in patients who had incomplete response to ETN. The study population was not well defined and the comparator was considered inappropriate for this assessment. Two additional RCTs evaluated concurrent use of ABT and TNF inhibitor, which is not recommended in its licence. These studies were not further assessed.</p> <p>4. Fazit der Autoren: Evidence from RCTs suggests that RTX and ABT are more effective than supportive care. Data from observational studies suggest that the use of an alternative TNF inhibitor in patients who exhibit an inadequate response to a first TNF inhibitor may offer some benefit, but there remain uncertainties with regard to the magnitude of treatment effects and their cost-effectiveness. Future research should include head-to-head trials comparing the clinical effectiveness and cost-effectiveness of the technologies against each other and emerging biologics.</p> <p><u>Limitations:</u> Paucity of evidence from RCTs for assessing the clinical effectiveness of TNF inhibitors and an absence of head-to-head trials comparing the five technologies.</p>
<p>Kim HL et al., 2014 [21]. Comparative effectiveness of cycling of tumor necrosis factor-α (TNF-α) inhibitors versus switching to non-TNF biologics in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to TNF-α inhibitor using a Bayesian approach.</p>	<p>1. Fragestellung The objective of this study was to use Bayesian approach to compare the effectiveness of cycling TNF-α inhibitors versus switching to non-TNF biologics in TNF-IR patients.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patients with RA who failed to respond to previous treatments with TNF-α inhibitors.</p> <p>Intervention: Cycling TNF-α inhibitors (means: after failure of the initial TNF-α treatment, an alternative TNF-α inhibitor will be given)</p> <p>Kontrolle: Switching to non-TNF biologics (means: after failure of the initial TNF-α treatment, a non-TNF biologic will be given)</p> <p>Endpunkte: ACR response 20/50/70, HAQ score change at six months</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): A systematic review was conducted using MEDLINE and Cochrane Library until 2013.</p> <p>Anzahl eingeschlossener Studien/Patienten (Gesamt): 6 studies</p> <p>Qualität der Studien: Quality assessment performed using the Cochrane's risk of Bias, but no final evaluation of the quality described in the review.</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • one study of golimumab, • one study of rituximab, • two studies of abatacept, • two studies of tocilizumab. <p>All studies were conducted in samples of patients who failed initial TNF-α treatment and baseline characteristics were similar across all studies; no or unclear risk of bias</p> <p>. <u>ACR response 20/50/70:</u></p>

	<ul style="list-style-type: none"> The proportion of patients who achieved ACR20 was highest for tocilizumab (62,4%), followed by rituximab (47%), abatacept (43,7%) and golimumab (32,1%) and lowest for placebo (15,5%). Similarly, the ACR50 effectiveness measure was highest for tocilizumab and lowest for placebo. Rituximab had the highest proportion of patients who achieved ACR70. ORs for non-TNF biologics in comparison to golimumab, a TNF-alfa inhibitor shows: For ACR20, abatacept had an OR of 1,639 (95% CrI 0,786-3,408; P(OR> 1)= 90,7%), rituximab 1,871 (95% CrI 0,937-3,725; P(OR>1)=96,2%), and tocilizumab 3,52 (95% CrI 1,567-7,946; P(OR>1)=99,9%). The posterior probabilities of all non-TNF biologics were over 90%, suggesting that these agents were more effective. For ACR50, ORs were: 1,623 (95% CrI 0,454-6,247; P(OR> 1)= 72,2%), 1,702 (95% CrI 0,558-5,087; P(OR>1)=83%), and 2,552 (95% CrI 0,752-9,1; P(OR>1)=93,3%) for abatacept, rituximab and tocilizumab, respectively. For ACR70, ORs were: 2,048 (95% CrI 0,361-16,47; P(OR> 1)= 78,4%), 3,876 (95% CrI 0,685-35,37; P(OR>1)=93,5%), and 3,107 (95% CrI 0,532-25,49; P(OR>1)=89,2%) for abatacept, rituximab and tocilizumab, respectively. In this case, rituximab was shown to be more effective than the TNF-alfa inhibitor based on the probability of OR>1. <p><u>HAQ score change:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> The median differences were -0,259 for abatacept, -0,160 for rituximab, and -0,200 for tocilizumab. The probability of being the best among five treatments was highest for abatacept at 74.4%. Comparisons of each bDMARD with placebo showed that the magnitude of the change was the highest for abatacept, followed by tocilizumab and rituximab, and lowest for folimumab. <p>Based on the posterior probabilities, non TNF biologics improved HAQ scores compared with then TNF-alfa inhibitor.</p>
	<p>4. Fazit der Autoren: <i>Switching to non-TNF biologics was more effective than cycling TNF-alfa inhibitor in TNF-IR patients.</i></p> <p>5. Anmerkungen der Autoren/FBMed:</p> <ul style="list-style-type: none"> Limited clinical evidence (only one RCT available for each variable) Duration of the studies too short to assess long-term benefits (vs. RA is a chronic disease) <p>No head-to-head studies available; results based on indirect evidence/comparison</p>
<p>Zhou Q et al., 2014 [51].</p> <p>The efficacy and safety of certolizumab pegol (CZP) in the treatment of active rheumatoid arthritis (RA): a meta-analysis from nine randomized controlled trials</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To assess the efficacy and safety of CZP in the treatment of RA patients</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: adult patients with RA Intervention: CZP or CZP-based therapy (CZP+MTX) Komparator: placebo therapy (placebo or placebo+MTX) Endpunkte: ACR20, ACR50, ACR70, disease activity and PROs, and AEs Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): up to June 14, 2014 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 9 (5228 patients) Qualitätsbewertung der Studien: Jadad scale.</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> 3 trials with CZP vs placebo, 6 trials with CZP plus MTX vs placebo+MTX

	<ul style="list-style-type: none"> all of the nine studies had a high quality, and the median Jadad score was 4 (range from 4 to 5) <p>Results</p> <ul style="list-style-type: none"> CZP (200 or 400 mg) combined with MTX associated with significantly higher ACR20, ACR50 and ACR70 response rates at week 12 and 24, and had amelioration in PROs, including HAQ-DI, arthritis pain, and fatigue, in the treatment of patients with active RA. incidence of AEs (any intensity) between the CZP group and control group was not statistically significant difference <p>4. Fazit der Autoren</p> <p>CZP 200 or 400 mg is clinically effective in the treatment of active RA patients.</p> <p>5. Hinweise FBMed</p> <ul style="list-style-type: none"> Keine Darstellung der Effektschätzer für CZP + MTX vs MTX, Effektschätzer nur über alle Studien angegeben Studienpopulation: Patienten mit inadäquater Response gegenüber MTX bzw. DMARDs
<p>Chen M et al., 2015 [6].</p> <p>Efficacy of etanercept for treating the active rheumatoid arthritis: an updated meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To evaluate the efficacy of etanercept (ETA) for treating active rheumatoid arthritis (RA) compared to placebo or methotrexate (MTX).</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: adult patients with RA Intervention: Etanercept Komparator placebo or/and MTX Endpunkte: u.a. ACR20, ACR50 and ACR70 Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Bis 05/2014</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 12 (n= 3878)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> 6 Studies with ETA vs MTX 3 Studies with ETA + MTX vs placebo+MTX (or usual DMARD+MTX) 3 Studies with ETA vs Placebo <p><u>ETA (25 mg twice weekly) vs MTX: mean change in total Sharp Score within 1–3 years (4 studies)</u></p> <p>The MD of mean change in Sharp Score at 1, 2, 3 years were -3.07 (95% CI: -5.72 to -0.42, P = 0.02), -2.24 (95% CI: -4.61 to 0.13, P = 0.06) and -4.34 (95% CI: -7.56 to -1.12, P = 0.008), respectively → superiority of ETA at 1 and 3 years</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>In active RA patients treated with ETA, there was significantly higher efficacy compared to the treatment of placebo or MTX. High doses of ETA were more effective for active RA patients</p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <ul style="list-style-type: none"> ACR-Response-Effektschätzer nur für alle Studien zusammengestellt (mit sig. Vorteil für ETA, hier nicht dargestellt), nicht differenziert nach den unterschiedlichen Vergleichen Studienpopulation: sowohl Studien mit MTX-naiven Patienten als auch

<p>Graudal et al., 2014 [16]</p> <p>Effect of Combination Therapy on Joint Destruction in Rheumatoid Arthritis: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials</p>	<p>mit Patienten mit inadäquater Response ggü. MTX/DMARDs</p>
	<p>1. Fragestellung</p> <p>Comparing combination treatment versus single DMARD treatment in RA</p> <p>2. Methodik</p> <p>Network Meta-analysis</p> <p>Population: patients with RA</p> <p>Interventionen: combination treatments of</p> <ul style="list-style-type: none"> • methotrexate plus TNF inhibitors (etanercept (Et),infliximab (In), adalimumab (Ad), certolizumab (Cz), and golimumab(Go)), • methotrexate plus abatacept (Ab), • methotrexate plus tocilizumab (Tz), and • methotrexate plus CD20 inhibitors (rituximab (Rt), ocrelizumab (Oc)) <p>Komparator: single DMARD</p> <p>Endpunkte: change in radiographic erosion score</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Bis 07/2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 38</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias</p> <p>Review protocol has been registered in PROSPERO.</p>
<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Definition of 6 combination treatments vs single DMARD for the network MA (including 1 trial with direct comparison between TNFi, double and triple DMARD, and 2 trials with direct comparisons between double and triple DMARDs): siehe Abb.</p> <div data-bbox="443 1205 874 1608" data-label="Diagram"> </div> <p>Figure 3. Star shaped network showing the 6 different combination treatments anchored on single treatment as the common comparator. The loops (grey lines) with corresponding numbers (1, 2, 3) show the subgroups, which were directly compared in addition to being indirectly compared. N indicates the number of patients in the groups. doi:10.1371/journal.pone.0106408.g003</p> <p>Results</p> <p>The indirect comparisons showed similar effects between combination treatments apart from triple DMARD being significantly better than abatacept plus methotrexate (-0.26 SMD (CI: -0.45, -0.07)) and TNFi plus methotrexate (-0.16 SMD (CI: -0.31, -0.01)) (Figure 10)</p>	

	Combination 1 vs Combination 2			Combination 1			Combination 2			WMD	
	SMD1	SD	Total	SMD2	SD	Total	95% CI	95% CI			
	-0.32	2.12	1731	-0.46	2.06	835	0.14	[-0.03, 0.31]			
	-0.32	2.12	1731	-0.3	2.04	5296	-0.02	[-0.13, 0.09]			
	-0.32	2.12	1731	-0.2	2.11	1027	-0.12	[-0.28, 0.04]			
	-0.32	2.12	1731	-0.34	2.01	797	0.02	[-0.15, 0.19]			
	-0.32	2.12	1731	-0.32	2.04	2491	0.00	[-0.13, 0.13]			
	-0.46	2.06	835	-0.3	2.04	5296	-0.16	[-0.31, -0.01]			
	-0.46	2.06	835	-0.2	2.11	1027	-0.26	[-0.45, -0.07]			
	-0.46	2.06	835	-0.34	2.01	797	-0.12	[-0.32, 0.08]			
	-0.46	2.06	835	-0.32	2.04	2491	-0.14	[-0.30, 0.02]			
	-0.3	2.04	5296	-0.2	2.11	1027	-0.10	[-0.24, 0.04]			
	-0.3	2.04	5296	-0.34	2.01	797	0.04	[-0.11, 0.19]			
	-0.3	2.04	5296	-0.32	2.04	2491	0.02	[-0.08, 0.12]			
	-0.2	2.11	1027	-0.34	2.01	797	0.14	[-0.05, 0.33]			
	-0.2	2.11	1027	-0.32	2.04	2491	0.12	[-0.03, 0.27]			
	-0.34	2.01	797	-0.32	2.04	2491	-0.02	[-0.18, 0.14]			

Figure 10. Indirect comparisons of different combination treatments. There is a trend towards triple treatment being superior to abatacept and TNFi. All other differences between the combination treatments are non-significant. Abbreviations: SMD: Standardized mean difference. WMD: Weighted mean difference (SMD1-SMD2).

Heterogeneity analysis of the study effects was insignificant indicating similar results from study to study and direct and indirect comparisons were consistent when comparing treatment balanced data

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Combination treatment of a biologic agent with 1 DMARD is not superior to 2–3 DMARDs including or excluding LDGC in preventing structural joint damage. Future randomized studies of biologic agents should be compared versus a combination of DMARDs.

5. Hinweise FBMed

Studienpopulation: Studien mit Patienten mit inadäquater Response ggü. DMARDs als auch ohne DMARD-IR

Graudal et al., 2015 [15]

Combination therapy with and without tumor-necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis.

1. Fragestellung

To compared the effects of combination DMARD therapies with and without biologic agents as therapy for patients with rheumatoid arthritis.

2. Methodik

Population: patients with RA
Intervention: combinations of different DMARDs
Komparator TNF-alpha-inhibitors + DMARDs

Endpunkte:

- ACR20, ACR50 and ACR70
- Joint radiograph scores
- disease activity score 28 (DAS28)
- health assessment questionnaire (HAQ) scores

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Bis 09/2014

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 (n= 3878)

Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias

Review protocol has been registered in PROSPERO.

3. Ergebnisdarstellung

- infliximab and etanercept (combined with MTX) were identified as biologic drugs being compared with combinations of DMARDs
- 3 studies with DMARD naive patients; 5 studies with patients with inadequate response to DMARD

Results

	<ul style="list-style-type: none"> • Change in joint radiographic progression score did not differ between the combination DMARD group and the TNFi group, neither during the second year (MD -0.09 [-0.61,0.44]) of treatment nor during the first two years (MD 0.66 [-0.12, 1.43]). • At 6 months, there were significant differences in radiographic progression score (MD 0.49 [0.15; 0.83]), ACR50 (RR 1.44 [1.01; 2.06]) and ACR70 (RR 1.90 [1.27;2.85]) in favor of TNFi but these differences were not present in patients treated with an initial steroid course and disappeared at 24 months irrespective of the use of steroids. • There was no difference in number of AEs. • Higher risk for drop-outs in the DMARD group than in the TNFi group (RR 1.47 [1.11;1.96]) <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>The difference between DMARD combination treatments including or excluding TNF inhibitors is small. Due to the enormous cost-differences RA guidelines should recommend combination DMARD treatment before initiation of TNF inhibitors</p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergebnisse nicht stratifiziert nach DMARD-Vorbehandlungsstatus dargestellt
<p>Oliveira de Costa J et al., 2015 [8].</p> <p>Infliximab, methotrexate and their combination for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To evaluate the efficacy and safety of infliximab + methotrexate (IFX + MTX) regimens versus MTX alone or in combination with other disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs).</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: RA patients regardless of disease duration</p> <p>Intervention IFX + MTX</p> <p>Komparator MTX as monotherapy or in combination with other synthetic DMARD</p> <p>Endpunkt: ACR20,ACR50, ACR70, clinical remission defined as DAS28, Patient's assessment of physical function</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): until June/October 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 9</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Jadad score and Cochrane Risk of Bias</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><i>Study characteristics</i></p> <p>Patients profile included individuals <u>previously treated with DMARDs, not treated with MTX (2 studies) or those that had insufficient responses to MTX.</u></p> <p><i>Methodological quality and risk of bias</i></p> <p>Nine trials were classified as randomised, but only two of these studies reported the methods of randomisation. The Jadad scale score was generally good (ranging from moderate to high). The pharmaceutical industry funded six studies. We identified a potential source of bias in three trials, and only one study was classified as low risk of bias</p> <p><i>Efficacy of infliximab vs control</i></p> <p><u>Patients with insufficient response to MTX (6 studies):</u></p> <p>ACR20: RR1.77 (1.38 to 2.62); I²=74%</p> <p>ACR50: RR 2.13 (1.53; 2.97); I²=61%</p>

	<p>ACR70:RR 2.18 (1.43; 3.34, I2=43%</p> <p><u>MTX-naïve Patients</u> (2 Studies)</p> <p>ACR20: RR 1.40 (0.84; 2.34); I2=64%</p> <p>ACR50: RR 1.44 (1.18; 1.76); I2=0%</p> <p>ACR70: RR 1.56 (1.19; 2.04); I2=0%</p> <p>Safety</p> <ul style="list-style-type: none"> no statistically significant differences between the IFX standard dose + MTX and DMARD groups in the outcomes of infection, serious infections, serious adverse events, tumours and death. Infusion reactions occurred more frequently in the IFX + MTX group (RR = 2.21[1.63; 2.99]) serious infections and infusion reactions showed moderate heterogeneity. Subgroup analysis revealed that MTX-naive patients who received IFX + MTX had more serious infections than the MTX group (2.80 [1.14; 6.84], 1 Study)
	<p>4. Fazit</p> <p>The IFX + MTX combination is more effective than treatment with MTX alone or DMARDs combination. The IFX + MTX regimen presented good tolerability in patients previously treated with DMARDs, not treated with MTX or with insufficient responses to MTX.</p> <p>The efficacy of IFX + MTX is noted primarily during initial periods of treatment. High doses of IFX were as effective as the standard dose, but with possible higher risk of serious infections</p>
<p>Barra L et al., 2014 [3]. Efficacy of biologic agents in improving the Health Assessment Questionnaire (HAQ) score in established and early rheumatoid arthritis: a meta-analysis with indirect comparisons</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To determine the comparative efficacy of biologic agents in improving HAQ in patients with established RA who failed DMARDs or anti-TNF agents and in early RA (ERA).</p> <p>2. Methodik</p> <p>MA + indirect comparison</p> <p>Population: patients > 15 years with RA; differentiation between:</p> <ul style="list-style-type: none"> (i) established RA patients failing DMARDs or (ii) established RA patients failing anti-TNF at enrolment and (iii) patients with ERA (as symptoms <2 years or <10% prior exposure to a biologic agent,) <p>Interventionen: biologics for RA</p> <p>Komparator: single DMARD</p> <p>Endpunkte: improvement in HAQ</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Bis 08/2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 28</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Jadad score</p> <p>Indirect comparisons of the different drugs compared to the control group were conducted using the Q-test based on analysis of variance and reported as a p-value (p-value <0.05 was considered significant).</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> 28 studies:

	<ul style="list-style-type: none"> ○ 17 trials on anti-TNF agents (7 adalimumab, 3 certolizumab, 4 etanercept, 1 golimumab and 2 infliximab), ○ 4 trials on abatacept, ○ 3 trials on rituximab and ○ 4 trials on tocilizumab. <ul style="list-style-type: none"> • <i>Quality assessment:</i> jadam score of 4 trials = 3 (poor quality); majority of trials (n=19) had >20% cross-over from the control group to intervention groups and these studies used intention-to-treat analyses. <p><i>Efficacy of biologic agents at lowering HAQ in <u>established RA patients failing DMARDs</u> (19 studies, n=8115)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • analysis of the different biologics revealed a significant difference in mean difference in change in HAQ (p<0.0001). <ul style="list-style-type: none"> ○ The $\Delta\text{HAQ}_{\text{biologic}} - \Delta\text{HAQ}_{\text{control}}$ for abatacept (-0.20; 95% CI: -0.28, -0.12; I²=0%), and infliximab (-0.11; 95% CI: -0.17, -0.05; I²=0%) were significantly lower than the other anti-TNF agents with $\Delta\text{HAQ}_{\text{biologic}} - \Delta\text{HAQ}_{\text{control}}$ of -0.32 to -0.35; I²=0% for all) (p<0.02) ○ $\Delta\text{HAQ}_{\text{biologic}} - \Delta\text{HAQ}_{\text{control}}$ for tocilizumab (-0.20; 95% CI: -0.24, -0.17; I²=0%) was lower compared to adalimumab and certolizumab (p<0.001) <p><i>Efficacy of biologic agents at lowering HAQ in <u>established RA patients failing anti-TNF agents</u> (4 studies, n=1694)</i></p> <p>There were no significant differences in the efficacy of the different biologics at improving HAQ: $\Delta\text{HAQ}_{\text{biologic}} - \Delta\text{HAQ}_{\text{control}}$ was for</p> <ul style="list-style-type: none"> • abatacept of -0.40; 95% CI: -0.51, -0.29), • rituximab (-0.37; 95% CI: -0.46, -0.27) and • tocilizumab (-0.36; 95% CI: -0.42, -0.30). <p><i>Efficacy of biologic agents at lowering HAQ in <u>early RA (ERA) patients</u> (5 studies, n=2492).</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 trial investigating infliximab with DMARD-naïve patients • 4 trials with MTX-naïve patients (subjects could have been exposed to other DMARDs previously) <p>There was no significant difference in HAQ improvement for the different biologic agents. The $\Delta\text{HAQ}_{\text{biologic}} - \Delta\text{HAQ}_{\text{control}}$ was for</p> <ul style="list-style-type: none"> • adalimumab -0.20; 95%CI: -0.34, -0.06; • etanercept -0.3; 95%CI: -0.52, -0.07; • infliximab -0.2; 95%CI: -0.40, 0; and • rituximab -0.23; 95%CI: -0.32, -0.14) <p>4. Fazit der Autoren</p> <p>Biologics improve physical function in established RA patients failing DMARDs and anti-TNF agents. In anti-TNF failures, the included biologics (abatacept, tocilizumab and rituximab) appeared equally efficacious. In DMARD-failures, there were differences in HAQ reduction for some biologics. These differences should be interpreted in the context of the doses used, the populations studied and the design of the included studies.</p> <p>5. Hinweise FBMed</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Informationen, welche Kontrollen in den Studien eingesetzt wurden
Hauptsächlich MTX naive Patienten	
<p>Kuriya B et al., 2010 [23]. Efficacy of initial</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>This meta-analysis compared the efficacy of initial methotrexate monotherapy versus combination therapy (methotrexate plus biological agent) for clinical</p>

<p>methotrexate monotherapy versus combination therapy with a biological agent in early rheumatoid arthritis: a meta-analysis of clinical and radiographic remission</p>	<p>remission and radiographic non-progression among ERA patients with minimal or no previous methotrexate exposure.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Frühe RA Patienten mit minimaler (≤ 4 w) oder keiner vorherigen MTX Therapie.</p> <p>Intervention: methotrexate plus biological agent</p> <p>Komparator MTX monotherapy</p> <p>Endpunkte: Anteil Patienten mit einer klinischen Remission, Anteil Patienten mit einer radiografisch nachweisbaren Krankheitsstabilität (Kein Progress) über eine Behandlungsdauer von mind. einem Jahr</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Bis 04/2009</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 7 (n=2763)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: assessment of the following methodological features most relevant to the control of bias in RCT: randomisation, baseline comparability of the participants, blinding of care providers, patients and outcome assessors, handling of withdrawals and intention to- treat analyses.</p> <p>3. Ergebnisdarstellung (basierend auf 7 Studien; insgesamt 2763 Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • The studied biological agents were abatacept, adalimumab, etanercept and infliximab. • All trials were judged to be of sufficiently high quality. • Die meisten Studien definierten eine klinische Remission als einen Score $\leq 2,6$ auf der DAS28 Skala. • Keine Progression wurde meist als eine Veränderung um weniger als 0,5 Einheiten auf der modifizierten totalen Sharp Score (mtSS) definiert. • Alle Studien zeigten stat. signifikant vorteilhafte Effekte unter der Kombinationstherapie: <ul style="list-style-type: none"> ○ klinische Remission: gepoolte RR 1.74; 95% KI 1.54 bis 1.98; I²=0% ○ Abwesenheit einer Progression: RR 1.30; 95% KI 1.01 bis 1.68).; I²=94.7% -> stat. signifikante Heterogenität <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>The efficacy of combination therapy with a biological agent is superior to methotrexate monotherapy for remission. Combination therapy has a greater initial effect on clinical remission than radiographic non-progression. Uniform definitions of remission are needed and the proportion of subjects who achieve the combined endpoint of clinical and radiographic remission should be considered as a meaningful outcome in future studies of ERA.</p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <ul style="list-style-type: none"> • Heterogenität zwischen den Studien (z.B. unterschiedliche Definition der Endpunkte) • Studiendauer von einem Jahr zu kurz um eine Rückschlüsse auf eine dauerhafte Remission ziehen zu können • Nicht für alle biolog. DMARDs ausreichend Studien vorhanden
<p>Ma MH et al., 2010 [28]. A systematic comparison of combination DMARD</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To systematically reviewed the efficacy of combination treatment in early RA with both combination DMARDs and TNF inhibitors with MTX</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: RA patients with disease duration < 3 years</p> <p>Intervention:</p> <ul style="list-style-type: none"> • combination DMARDs or

therapy and tumour necrosis inhibitor therapy with methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis

- TNF/MTX combination (infliximab, adalimumab or etanercept with MTX)

Komparator MTX monotherapy

Endpunkte: ACR response, HAQ; x-ray progression

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Bis 2008

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 15 (n=4200)

Qualitätsbewertung der Studien: Jadad scale

3. Ergebnisdarstellung

- The mean Jadad score was 3.9: four RCTs had maximum scores (5/5) and two RCTs were of poor quality (2/5).

Results: compared to MTX monotherapy (Tab. 3)

- both combination DMARDs and TNF/MTX increased ACR20–70 responses, reduced withdrawals for inefficacy, reduced HAQ and reduced annual X-ray progression
- DMARD combinations increased withdrawals for toxicity
- The only head-to-head RCT showed comparable efficacy for combination DMARDs and TNF/MTX combinations

TABLE 3 Summary of meta-analysis of all outcomes: ACR response, patient withdrawals, HAQ and X-ray progression

Outcomes	Studies, n	Effects
<i>Categorical outcomes</i>		Random OR (95% CI)
ACR20		
DMARD combinations	6	2.02 (1.27, 3.20)
TNF/MTX	6	2.03 (1.63, 2.54)
ACR50		
DMARD combinations	5	1.64 (1.15, 2.34)
TNF/MTX	5	2.17 (1.78, 2.64)
ACR70		
DMARD combinations	5	1.84 (1.31, 2.57)
TNF/MTX	5	2.30 (1.89, 2.79)
Inefficacy withdrawals		
DMARD combinations	8	0.52 (0.33, 0.82)
TNF/MTX	7	0.29 (0.19, 0.44)
Toxicity withdrawals		
DMARD combinations	8	2.69 (1.49, 4.83)
TNF/MTX	7	1.66 (0.83, 3.32)
<i>Continuous outcomes</i>		WMD random OR (95% CI)
Disability (HAQ)		
DMARD combinations	2	-0.17 (-0.33, -0.01)
TNF/MTX	2	-0.16 (-0.26, -0.04)
X-ray progression		
DMARD combinations	5	-1.20% (-1.36%, -1.04%)
TNF/MTX	4	-0.84% (-1.23%, -0.45%)

4. Fazit der Autoren

There is strong evidence in favour of combination treatment for RA but there is still uncertainty about which regimen is preferable

5. Hinweise FBMed

	<ul style="list-style-type: none"> • der größte Teil der Studien untersuchte MTX naive Patienten, mindestens jedoch 2 Studien mit MTX-vorbehandelten Patienten
SR zu Adverse Events	
<p>Kourbeti IS et al., 2014 [22]. Biologic Therapies in Rheumatoid Arthritis and the Risk of Opportunistic Infections: A Meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung We aimed to review their association with opportunistic infections (OIs), including fungal, viral (with a focus on herpes virus related infections), tuberculosis and other mycobacterial infections.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Patients with RA</p> <p>Intervention: Any approved biologic agent</p> <p>Kontrolle: Included either placebo or disease-modifying antirheumatic drugs/conventional therapy)</p> <p>Hinweis: Low-dose corticosteroids (<10 mg equivalent to prednisolone) were permitted in all arms.</p> <p>Endpunkte: Opportunistic Infections (OIs) including fungal, viral (with a focus on herpesvirusrelated infections), tuberculosis and other mycobacterial infections</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): We searched PubMed and EMBASE through June 24, 2013, and complemented the search with the reference lists of eligible articles. The analysis included randomized trials on RA that compared any approved biologic agent with controls and reported the risk of OIs.</p> <p>Anzahl eingeschlossener Studien/Patienten (Gesamt): 70</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: GRADE approach</p> <p>3. Ergebnisdarstellung A total of 70 trials that included 32 504 patients (21 916 patients receiving biologic agents and 10 588 receiving placebo) included → Studies of patients with prior TNF exposure = 8! <i>Study quality</i> The majority of studies were considered high quality based on the criteria detailed in the methods section. More specifically, across eligible studies, 68 of 70 (97%) were doubleblinded, 62 of 70 (89%) included intention-to-treat analysis, 68 of 70 (97%) reported dropouts, and 67 of 70 (96%) provided institutional review board approval and informed consent. Most trials (67 of 70; 96%) were multicenter; allocation concealment was provided in 23 of 70 studies (33%) and was unclear in 47 (67%).</p> <p><i>Summary of effects</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • There was high quality of evidence that biologic agents are associated within increased risk of all OIs: patients receiving biologic agents were more likely to develop OIs than control patients (OR, 1.79; 95% CI, 1.17–2.74) • use of biologic agents was associated with increased risk of mycobacterial infections (OR, 3.73; 95% CI, 1.72–8.13; I² = 0) and all viral OIs (OR, 1.91; 95% CI, 1.02–3.58; I² = 0), • no stat. sig.differences for all fungal infections (OR, 1.31; 95% CI, 0.46–3.72), invasive fungal infections (OR, 2.85; 95% CI, 0.68–11.91), P. jirovecii pneumonia (OR, 1.77; 95% CI, 0.42–7.47), and VZV infections (OR, 1.51; 95% CI, 0.71–3.22), • combined effect of anti-TNF drugs was significant for OIs (OR, 2.10; 95% CI, 1.27–3.45; I² = 0), as opposed to non-anti-TNF agents (OR,

	<p>1.20; 95% CI, .54–2.68); this comparison of effects was not significant (P interaction= 0.18).</p> <ul style="list-style-type: none"> • A difference that did not reach statistical significance was noted for patients without prior exposure to anti-TNF agents (OR, 2.05; 95% CI, 1.23–3.42; I² = 0) compared with those with previous exposure to anti-TNF agents (OR, 1.33; 95% CI, 0.62–2.85; I²= 31%; P interaction = .36). • There was no difference in OI-associated mortality <p>4. Fazit der Autoren: Among patients with RA, biologic agents are associated with a small but significant risk of specific OIs. This increase is associated with mycobacterial diseases and does not seem to affect overall mortality. Because OIs are a relatively rare complication of biologic agents, large registries are needed to identify the exact effect in different OIs and to compare the different biologic agents</p>																																																												
<p>Singh JA et al., 2015 [45]. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung To compare the risk of serious infections in rheumatoid arthritis between biological treatment and non-biological traditional treatment with DMARDs, and use network meta-analysis to compare subpopulations within rheumatoid arthritis, to synthesise data from RCTs</p> <p>2. Methodik Systematic review, meta-analysis, and Bayesian network meta-analysis Population: RA patients Intervention: biologics Komparator placebo, biologics, or traditional DMARDs or their combinations Endpunkte: malignancies Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 02/2014 Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 106 (n=42330) Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias Tool</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Risk of bias ranged from low to high across the studies • results stratified by the following populations: (siehe Tab.1) <ul style="list-style-type: none"> ○ MTX-naïve (24 trials), ○ traditional DMARD-experienced (71 trials), and ○ anti-TNF biological drug-experienced (11 trials) pts <table border="1" data-bbox="432 1574 1350 2007"> <thead> <tr> <th></th> <th>All populations</th> <th>Traditional DMARD-naïve patients</th> <th>Traditional DMARD-experienced patients</th> <th>TNF-experienced patients</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Number of trials</td> <td>106 (100%)</td> <td>24 (23%)</td> <td>71 (67%)</td> <td>11 (10%)</td> </tr> <tr> <td>Number of patients in trials</td> <td>42 330 (100%)</td> <td>8375 (20%)</td> <td>29 167 (69%)</td> <td>4788 (11%)</td> </tr> <tr> <td>Number of patients with serious infection</td> <td>965 (100%)</td> <td>227 (24%)</td> <td>646 (67%)</td> <td>92 (10%)</td> </tr> <tr> <td>Median year of publication</td> <td>2008 (1992–2013)</td> <td>2006 (1992–2013)</td> <td>2008 (1994–2013)</td> <td>2008 (2005–2013)</td> </tr> <tr> <td>Number of treatment nodes</td> <td>10</td> <td>5</td> <td>10</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>Number of two-arm trials</td> <td>63 (100%)</td> <td>19 (30%)</td> <td>38 (60%)</td> <td>6 (10%)</td> </tr> <tr> <td>Number of multi-arm trials</td> <td>43 (100%)</td> <td>5 (12%)</td> <td>33 (77%)</td> <td>5 (12%)</td> </tr> <tr> <td>Mean follow-up duration (months)</td> <td>9.0 (8.0, 1–60)</td> <td>13.1 (6.9, 3–24)</td> <td>8.0 (8.5, 1–60)</td> <td>6.3 (3.2, 2–12)</td> </tr> <tr> <td>Number of trials with duration ≥12 months</td> <td>33 (31%)</td> <td>17 (71%)</td> <td>18 (25%)</td> <td>2 (18%)</td> </tr> <tr> <td>Mean rheumatoid arthritis duration (years)</td> <td>6.9 (4.0, 0.1–13.5)</td> <td>0.7 (0.7, 0.1–3.5)</td> <td>8.5 (2.3, 2.2–13.5)</td> <td>10.8 (2.0, 6.4–12.9)</td> </tr> <tr> <td>Mean annualised baseline risk of serious infection in traditional DMARDs arms*</td> <td>2% (2, 0–9%)</td> <td>2% (2, 0–9%)</td> <td>2% (2, 0–8%)</td> <td>2% (2, 0–5%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Data are n (%), year (range), mean (SD, range), or % (range). TNF=tumour necrosis factor. *Only included trials more than 6 months in duration for calculation. DMARD=disease-modifying antirheumatic drugs.</p> <p>Table: Characteristics of patients and studies</p> <p><i>Serious infections</i></p>		All populations	Traditional DMARD-naïve patients	Traditional DMARD-experienced patients	TNF-experienced patients	Number of trials	106 (100%)	24 (23%)	71 (67%)	11 (10%)	Number of patients in trials	42 330 (100%)	8375 (20%)	29 167 (69%)	4788 (11%)	Number of patients with serious infection	965 (100%)	227 (24%)	646 (67%)	92 (10%)	Median year of publication	2008 (1992–2013)	2006 (1992–2013)	2008 (1994–2013)	2008 (2005–2013)	Number of treatment nodes	10	5	10	6	Number of two-arm trials	63 (100%)	19 (30%)	38 (60%)	6 (10%)	Number of multi-arm trials	43 (100%)	5 (12%)	33 (77%)	5 (12%)	Mean follow-up duration (months)	9.0 (8.0, 1–60)	13.1 (6.9, 3–24)	8.0 (8.5, 1–60)	6.3 (3.2, 2–12)	Number of trials with duration ≥12 months	33 (31%)	17 (71%)	18 (25%)	2 (18%)	Mean rheumatoid arthritis duration (years)	6.9 (4.0, 0.1–13.5)	0.7 (0.7, 0.1–3.5)	8.5 (2.3, 2.2–13.5)	10.8 (2.0, 6.4–12.9)	Mean annualised baseline risk of serious infection in traditional DMARDs arms*	2% (2, 0–9%)	2% (2, 0–9%)	2% (2, 0–8%)	2% (2, 0–5%)
	All populations	Traditional DMARD-naïve patients	Traditional DMARD-experienced patients	TNF-experienced patients																																																									
Number of trials	106 (100%)	24 (23%)	71 (67%)	11 (10%)																																																									
Number of patients in trials	42 330 (100%)	8375 (20%)	29 167 (69%)	4788 (11%)																																																									
Number of patients with serious infection	965 (100%)	227 (24%)	646 (67%)	92 (10%)																																																									
Median year of publication	2008 (1992–2013)	2006 (1992–2013)	2008 (1994–2013)	2008 (2005–2013)																																																									
Number of treatment nodes	10	5	10	6																																																									
Number of two-arm trials	63 (100%)	19 (30%)	38 (60%)	6 (10%)																																																									
Number of multi-arm trials	43 (100%)	5 (12%)	33 (77%)	5 (12%)																																																									
Mean follow-up duration (months)	9.0 (8.0, 1–60)	13.1 (6.9, 3–24)	8.0 (8.5, 1–60)	6.3 (3.2, 2–12)																																																									
Number of trials with duration ≥12 months	33 (31%)	17 (71%)	18 (25%)	2 (18%)																																																									
Mean rheumatoid arthritis duration (years)	6.9 (4.0, 0.1–13.5)	0.7 (0.7, 0.1–3.5)	8.5 (2.3, 2.2–13.5)	10.8 (2.0, 6.4–12.9)																																																									
Mean annualised baseline risk of serious infection in traditional DMARDs arms*	2% (2, 0–9%)	2% (2, 0–9%)	2% (2, 0–8%)	2% (2, 0–5%)																																																									

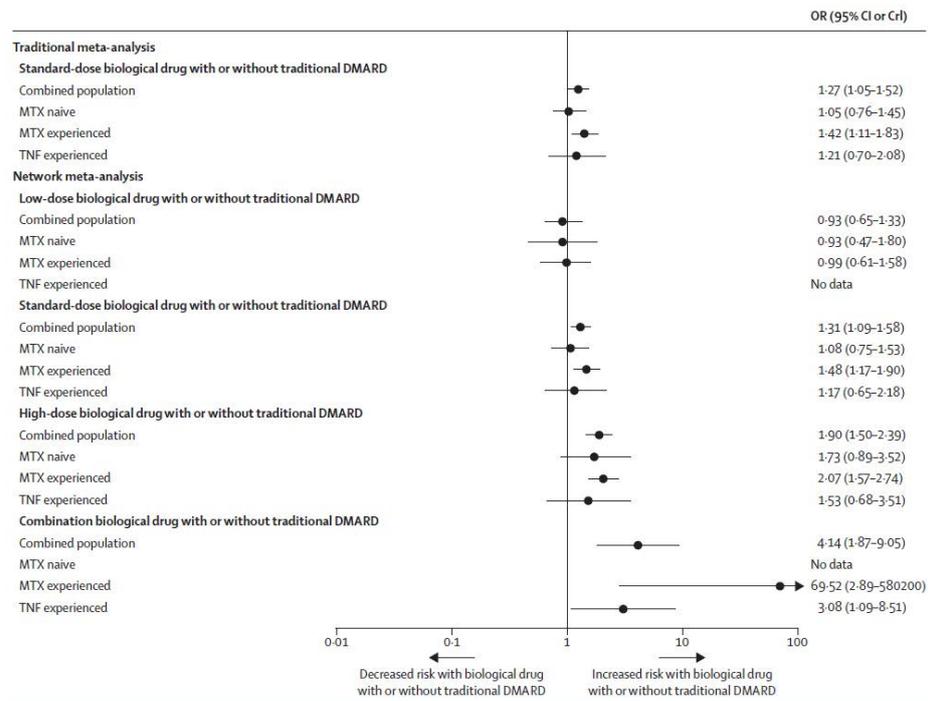


Figure 3: Traditional meta-analysis and network meta-analysis
 Risk of serious infection among specified populations of patients compared with patients receiving traditional DMARD monotherapy. Data for the traditional meta-analysis are OR (95% CrI) and data for the network meta-analysis are OR (95% CrI). OR=odds ratio. CrI=credible interval. DMARD=disease-modifying antirheumatic drugs.

Traditional Meta-analysis: (siehe Figure 3)

- significant increase in serious infections in patients receiving biological drugs (OR 1.27, 95% CrI 1.05–1.52, p=0.012)
- risk of serious infections in patients treated with biological drugs varied depending on previous treatment experience
 - risk was significantly increased in MTX-experienced patients,
 - risk did not significantly differ in patients who were MTX-naïve or anti-TNF-biological drug experienced

Network MA: (siehe Figure 3)

- standard-dose and high-dose biological drugs with or without traditional DMARD were associated with an increased risk of serious infection, low dose were not.
- In MTX-naïve patients, standard-dose biological drugs with or without traditional DMARD and high-dose biological drugs with or without traditional DMARD were not associated with a significant increase in risk of serious infection
- in MTX-experienced patients, standard-dose biological drugs with or without traditional DMARD and high-dose biological drugs with or without traditional DMARD were associated with an increased risk of serious infections.

In MTX-experienced and anti-TNF biological drug experienced patients combination biological significantly increase serious with wider CrI

4. Fazit der Autoren

Standard-dose and high-dose biological drugs (with or without traditional DMARDs) are associated with an increase in serious infections in rheumatoid arthritis compared with traditional DMARDs, although low-dose biological drugs are not.

Liu Y et al., 2014 [26].
 Risk of Breast Cancer and Total Malignancies in

1. Fragestellung

To analyze the risk of malignancies, especially breast cancer, in patients with RA enrolled in RCTs

2. Methodik

Population: adult RA patients

Intervention: TNF-α antagonists (or TNF-α antagonists plus MTX)

<p>Rheumatoid Arthritis Patients Undergoing TNF-α Antagonist Therapy: a Meta-analysis of Randomized Control Trials</p>	<p>Komparator placebo /MTX (or placebo plus MTX)</p> <p>Endpunkte: malignancies</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 07/2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 28 (n=11741)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Jadad scale</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Etanercept: 6 trials, • Infliximab: 5 trials, • certolizumab pegol: 4 trials, • adalimumab: 8 trials, • golimumab: 5 trials <p>71 malignancies were developed on TNF-α antagonists and 26 on placebo, and breast cancer was 10 vs 7.</p> <ul style="list-style-type: none"> • No stat. sig. difference between groups for breast cancer (OR 0.65, 95%CI [0.22, 1.93] and for total malignancies (1.06, 95% CI 0.64, 1.75) • There were no significant differences among the five drugs at approved doses about risk of malignancies. <hr/> <p>4. Fazit der Autoren</p> <p>This study did not find a significantly increased risk of breast cancer and total malignancies in adults RA patients treated with TNF-α antagonists at approved doses. However, it cannot be ignored that more patients developed malignancies with TNF-α antagonists therapy compared with patients with placebo or MTX, in spite of the lack of statistical significance, so that more strict clinical trials and long-term follow-up are needed, and both mITT and PP analyses should be used in such safety analyses.</p>
<p>Michaud TL et al., 2014 [32].</p> <p>The Comparative Safety of Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: A Meta-analysis Update of 44 Trials</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>to evaluate and update the safety data from RCTs of TNF inhibitors in patients treated for rheumatoid arthritis</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: > 18 year old RA patients Intervention: TNF-α antagonists (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, and infliximab)</p> <p>Komparator placebo or DMARDs</p> <p>Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • serious adverse events (any AE that resulted in death, was life threatening, resulted in hospitalization or prolongation of hospitalization, or caused persistent or substantial disability) • serious infection • malignancies <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 05/2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 44 (n= 11700)</p>

	<p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane risk of bias, GRADE</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Etanercept: 12 trials, ○ Infliximab: 9 trials, ○ certolizumab pegol: 5 trials, ○ adalimumab: 11 trials, ○ golimumab: 7 trials <p>Quality of evidence: moderate to high</p> <p><i>Results:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Overall serious AE:</u> no sign. difference (OR, 1.11; 95% CI, 0.97-1.26). <ul style="list-style-type: none"> ○ The results were consistent across trials (I2 <50%) for all drugs except etanercept (I2 =64.8%) • <u>Malignancy:</u> no sign. difference (OR, 1.29; 95% CI, 0.85-1.97) • <u>Serious Infection:</u> higher risk with TNFi (OR, 1.42; 95% CI, 1.13-1.78) <ul style="list-style-type: none"> ○ adalimumab: OR 1.69, 95% CI 1.12-2.54 →sig. difference ○ certolizumab pegol: OR 1.98, 95%CI 0.99-3.96 → n.s. ○ infliximab: OR 1.63, 95%CI 1.07-2.47 →sig. difference ○ golimumab OR 1.55, 95% CI 0.76-3.17 → n.s. ○ etanercept: OR 0.73; 95% CI 0.45-1.20 → n.s. • <u>treatment discontinuation due to AE: higher risk with TNFi</u> (OR, 1.23; 95% CI, 1.06-1.43) <ul style="list-style-type: none"> ○ adalimumab: OR 1.38, 95%CI 1.00; 1.69 →sig. difference ○ certolizumab pegol: 1.67, 95%CI 1.09; 2.54 →sig. difference ○ infliximab 2.04, 95%CI 1.46; 2.84 →sig. difference ○ etanercept: decreased risk of discontinuation due to AE (OR, 0.72; 95% CI 0.55-0.93) →sig. difference ○ golimumab OR 1.43, 95%CI 0.88; 2.35 →n.s. • infliximab plus MTX was associated with a significantly increased risk of serious infection compared with the MTX (OR, 1.63; 95% CI, 1.08-2.48). <p>4. Fazit der Autoren</p> <p>There is higher risk of serious infection associated with adalimumab, certolizumab pegol, and infliximab, which seems to contribute to higher rates of discontinuation. In contrast, etanercept use showed a lower rate of discontinuation.</p> <p>5. Hinweise FBMed</p> <p>siehe auch Anlage 6:Übersicht der Ergebnisse bisheriger MA zur Sicherheit von TNF</p>
<p>Poiroux L et al., 2015 [40].</p> <p>All-cause Mortality Associated with TNF-a Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To compare mortality data obtained from RCTs for the 5 TNF-a inhibitors used in the treatment of rheumatoid arthritis.</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: adult RA patients</p> <p>Intervention: TNF-α antagonists (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, and infliximab)</p> <p>Komparator placebo or DMARDs</p>

<p>of Randomized Controlled Trials</p>	<p>Endpunkte: all-cause mortality</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 10/2014</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 23 (n= 10048)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Jadad scale</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • median study duration was 46 weeks (range: 24 to 104 weeks) • Most comparison analyses reached a high level of quality of evidence, with a mean Jadad score of 3.8±1.01 • risk of death with TNF-a inhibitors was not significantly different compared to control (OR]1.32; 95% CI 0.76-2.29), no differences between different TNFi • results were consistent across trials (P=0.99, I2 < 25%); type of comparator did not modify results; monotherapy and combination therapy <p>4. Fazit der Autoren</p> <p>Treatment with TNF-a inhibitors is not associated with a higher risk of medium-term mortality of any cause in patients with rheumatoid arthritis.</p> <p>Further studies are warranted to assess the long-term effect of TNF-a inhibitors on mortality</p>
<p>Conway R et al., 2014 [7].</p> <p>Methotrexate and Lung Disease in Rheumatoid Arthritis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To evaluate whether MTX is associated with an increased risk of lung disease in adults with RA based on RCTs</p> <p>2. Methodik</p> <p>Population: adult RA patients</p> <p>Intervention: MTX</p> <p>Komparator no MTX</p> <p>Endpunkte: respiratory side effects</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 02/2013</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 22 (n=8584)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Comparators in the studies: <ul style="list-style-type: none"> ○ DMARDs in 9 studies (1 of which had a placebo group), ○ biologic agents 9 studies, ○ chicken type II collagen in 2 studies, ○ a small molecule immune modulator in 1 study, and ○ a biologic agent plus cyclophosphamide in 1 study • data suggested a low risk of bias in the included studies <p><i>Results</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • MTX increases risk of total adverse respiratory events (RR 1.10, 95% CI 1.02 -1.19, I2= 3%) • MTX increases risk of total infectious respiratory events (RR 1.11, 95% CI 1.02–1.21, I2= 0%)

	<ul style="list-style-type: none">• no increased risk of total noninfectious respiratory events and death due to lung diseases <p>subgroup analysis of studies in which pneumonitis was described revealed an increased risk associated with MTX (RR 7.81, 95% CI 1.76-34.72).</p>
	<p>4. Fazit der Autoren</p> <p>There is a small but significant increase in the risk of lung disease in patients with RA treated with methotrexate compared with other disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents.</p>

<p>Smolen JS et al., 2013 [49]. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update</p>	<p>European League against Rheumatism (EULAR)</p> <p>Fragestellung Updating the 2010 EULAR recommendations for the management of RA.</p>
	<p>Methodik evidenz- und interdisziplinär (Rheumatologie, Patientenvertretung, Gesundheitsökonomie, Infektiologie) konsentierete Leitlinie</p> <p>Grundlage der Leitlinie: 4 systematische Übersichtsarbeiten und (teilanonym.) Konsensusprozesse³</p> <p>Suchzeitraum: zu 1. „up to January 2009“, zu 2. “from 1962 to February 2009“, zu 3. “between 1962 and February 2009“, zu 4. „until January 2013“</p> <p>Weitere Kriterien für die Qualität einer Leitlinie: Quellen im jeweiligen Hintergrundtext zu den Empfehlungen zitiert</p> <p>LoE/GoR: LoE and GoR are based on the recommendations of the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine SoR=level of agreement (scale 0 to 10 with 0=no agreement at all; 10=full agreement), %=percent of votes for the respective items as worded</p> <p>Sonstige methodische Hinweise:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Competing interests: All participants have disclosed any conflicts of interest. After review by the EULAR Steering Committee, these potential conflicts have been considered as either absent or acceptable with this initiative. The individual declarations of conflicts are available on demand at the EULAR secretariat and are summarised below as remuneration for consultation and/or speaking engagements ('R'), research funding ('F') or 'none'. <p>Funding: EULAR</p>
	<p>Empfehlungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • MTX should be part of the first treatment strategy in patients with active RA.(LoE 1a, GoR A, SoR 9.6±0.9, 100%) • In cases of MTX contraindications (or early intolerance), sulfasalazine or leflunomide should be considered as part of the (first) treatment strategy. (LoE 1a, GoR A, SoR 9.0±1.7, 87%) • In DMARD-naive patients, irrespective of the addition of glucocorticoids, csDMARD monotherapy or combination therapy of csDMARDs should be used. (LoE 1a, GoR A, SoR 9.5±0.8, 100%) • If the treatment target is not achieved with the first DMARD strategy, in the absence of poor prognostic factors, change to another csDMARD strategy should be considered; when poor

³Gaujoux-Viala C et al. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib—a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2014;73:510–15.

Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs—a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2013;73:529-35.

Nam JL, 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;69:976–86.

Gorter SL, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with glucocorticoids: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2010;69: 1010–14.

	<p>prognostic factors are present, addition of a bDMARD should be considered. (LoE 5, GoR D, SoR 8.9±1.3, 100%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • In patients responding insufficiently to MTX and/or other csDMARD strategies, with or without glucocorticoids, bDMARDs (TNF inhibitors*, abatacept or tocilizumab, and, under certain circumstances, rituximab[†]) should be commenced with MTX. (LoE 1b, GoR A, SoR 9.2±1.2, 90%) • If a first bDMARD has failed, patients should be treated with another bDMARD; if a first TNF inhibitor therapy has failed, patients may receive another TNF inhibitor* or a biological agent with another mode of action. (LoE 1a, GoR A, SoR 9.4±0.8, 97%) <p>* TNF inhibitors: adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, biosimilars (as approved according to a thorough approval process, such as by EMA and/or FDA).</p> <p>† - The 'certain circumstances', which include history of lymphoma or a demyelinating disease, are detailed in the accompanying text:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rituximab approved for use after patients have responded insufficiently to TNF blockers - trial data in patients who were naive for csDMARDs and those who had an inadequate response to csDMARDs published (level 1 evidence) - in presence of certain contraindications for other agents – such as recent history of lymphoma, latent tuberculosis (TB) with contraindications to the use of chemoprophylaxis, living in a TB-endemic region, or a previous history of demyelinating disease – rituximab may be considered as a first-line biological agent - some rheumatologists also prioritise this drug in patients with a recent history of any malignancy, because rituximab use is not associated with the occurrence of cancers - rituximab is the least expensive biological agent at present
<p>Bykerk VP et al., 2012 [4]. Recommendations for Pharmacological Management of Rheumatoid Arthritis with Traditional and Biologic Disease-modifying Antirheumatic Drugs</p>	<p>Canadian Rheumatology Association (CRA)</p> <p>Fragestellungen <u>Treatment with traditional DMARD</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • When should combination therapy with traditional DMARD be used? • Which traditional DMARD combinations are preferred? • Should leflunomide be used in combination with MTX? <p><u>Treatment with biologic DMARD</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • In patients being considered for treatment with biologic DMARD, how should an inadequate response to traditional DMARD be defined? • Which investigations should be ordered prior to starting treatment with biologic DMARD? • Should MTX be coprescribed with biologic DMARD? • When should anti-TNF therapy be used in the treatment of patients with RA? • When should abatacept be used in the treatment of patients with RA? • When should rituximab be used in the treatment of patients with RA? • How should patients be retreated with rituximab? • When should tocilizumab be used in the treatment of patients with RA? • Which therapeutic strategy is recommended after failure of 1 anti-TNF? • Which therapeutic strategy is recommended after failure of 2 anti-TNFs? • Which therapeutic strategy is recommended after failure of abatacept, rituximab, or tocilizumab? • Should therapy be tapered or withdrawn in RA patients who achieve sustained remission? <p>Methodik</p>

evidenz- und konsensbasierte Leitlinie

Grundlage der Leitlinie:

synthesis of international guidelines (according to ADAPTE), supporting evidence, and expert consensus of a national Canadian RA working group including clinical (rheumatology and primary care), methodological (epidemiologists/health services researchers/information specialist), rheumatology research trainees, and patient consumers

Suchzeitraum:

01/2000 – 06/2010

Weitere Kriterien für die Qualität einer Leitlinie:

- Leitlinie mit AGREE überprüft (Ergebnisse: "Recommend" (R), "Recommend with Provisos" (R*), or "Would Not Recommend" (WNR))
- Aktualisierungsrecherchen durchgeführt
- Quellen im jeweiligen Hintergrundtext zu den Empfehlungen zitiert

LoE/GoR:

we translated each guideline's grading system onto a custom system for assigning levels of evidence simplified from that developed by the Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN) (siehe Anlage zu dieser Synopse)

Sonstige methodische Hinweise:

- Funded through the Canadian Institutes of Health Research (CIHR) and matched funds from the Canadian Rheumatology Association (CRA).
- Potential conflicts for each working group member including industry funding, consultancies, commercial interests, and direct involvement in any guidelines included in the systematic review for the last 3 years are shown in Appendix 1.

Empfehlungen

Treatment with MTX/DMARD

- Initial combination therapy with traditional DMARD should be considered, particularly in patients with poor prognostic features, moderate-high disease activity, and in patients with recent-onset disease. Combination therapy should also be considered in patients who have an inadequate response to monotherapy (Level I; Strength B) 5 CPG and 3 CS (AGREE rating: R=4, R*=3, WNR=1)
- When treating with combination therapy, MTX should be used as the anchor drug unless contraindicated. Combinations not including MTX can be considered on a case-by-case basis. (Level I; Strength A) 4 CPG and 2 CS (AGREE rating: R=2, R*=3, WNR=1)
- Combination therapy with leflunomide and MTX should be used with caution as it is associated with higher toxicity, (gastrointestinal and liver) (I) and has no added benefit relative to other DMARD combinations (IV) (Level I, IV; Strength A) 1 CPG and 5 CS (AGREE rating: R=1, R*=5)

Treatment with biologics

- In patients being considered for biologic therapy, an inadequate response to DMARD (DMARD-IR) is defined as moderate to high disease activity despite treatment with at least 2 DMARD [including MTX unless contraindicated] in mono or combination therapy after 3 months at target dose. (Level IV; Strength D) 10 CPG and 7 CS (AGREE rating: R=3, R*=14)
- MTX co-prescription with biologics is recommended for improved efficacy. (Level I; Strength A) 9 CPG and 4 CS (AGREE rating: R=4, R*=9)
- Anti-TNF therapy is recommended for the treatment of patients with RA after an inadequate response to DMARD. In exceptional circumstances involving patients with DMARD contraindications or

	<p>high disease activity and poor prognostic factors (particularly early disease), anti-TNF therapy may be an option after failure of DMARD monotherapy or in DMARD-naive patients. (Level I; Strength A) 8 CPG and 10 CS (AGREE rating: R=5, R*=12, WNR=1)</p> <ul style="list-style-type: none"> Abatacept is recommended for the treatment of patients with RA after an inadequate response to DMARD or anti-TNF therapy. (Level I; Strength A) 6 CPG and 1 CS (AGREE ratings: R=4, R*=3) Rituximab is recommended for the treatment of patients with RF-positive RA after an inadequate response to DMARD or anti-TNF therapy. (Level I; Strength A) 7 CPG and 3 CS (AGREE rating: R=5, R*=5) In patients who have failed treatment with 1 anti-TNF agent due to lack of efficacy or toxicity the following options are recommended: switch to another anti-TNF agent (I, II); switch to another biologic with a different mechanism of action [abatacept (ABAT), rituximab (RTX), tocilizumab (TCZ)] (I); or add MTX (or other DMARD) if the anti-TNF agent was used in monotherapy (II). (Level I, II; Strength B) 5 CPG (AGREE rating: R=2, R*=3) In patients who have failed treatment with 2 anti-TNF agents a switch to another biologic with a different mechanism of action [abatacept (ABAT), rituximab (RTX), tocilizumab (TCZ)] is recommended. (Level II/IV; Strength C), no guideline In the absence of data on therapeutic strategies after failure of abatacept (ABAT), rituximab (RTX), or tocilizumab (TCZ), the following options can be considered: switch to any biologic not previously tried and failed, add/switch to a traditional DMARD not previously tried and failed, or enroll the patient in a clinical trial with a new agent. (Level IV; Strength D), no guideline
<p>Singh JA et al., 2012 [46]. 2012 Update of the 2008 Recommendations for the Use of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Biologic Agents in the Treatment of Rheumatoid Arthritis</p>	<p>American College of Rheumatology (ACR) Fragestellungen 1) indications for DMARDs and biologic agents 2) switching between DMARD and biologic therapies</p> <hr/> <p>Methodik evidenz- und konsensbasierte Leitlinie</p> <p>Grundlage der Leitlinie: systematic literature review, development of clinical scenarios, rating the appropriateness of clinical scenarios, conversion of clinical scenarios to ACR RA treatment recommendations, peer review</p> <p>Suchzeitraum: February 26, 2010 for the efficacy and safety studies</p> <p>LoE und GoR:</p> <ul style="list-style-type: none"> Level of Evidence A: Data derived from multiple RCTs. Level of Evidence B: Data derived from a single randomized trial, or nonrandomized studies. Level of Evidence C: Only consensus opinion of experts, case studies, or standard-of-care. <p>Sonstige methodische Hinweise:</p> <ul style="list-style-type: none"> Supported by a research grant from the ACR <p>Col declared</p> <hr/> <p>Empfehlungen <u>Established RA:</u> <u>Initiating and switching among DMARDs</u> (...) 2) If after 3 months of methotrexate or methotrexate/DMARD combination, a patient still has moderate or high disease activity, then add another non-methotrexate DMARD or switch to a different non-</p>

	<p>methotrexate DMARD.</p> <p><u>Switching from DMARDs to biologic agents</u></p> <p>3) If a patient has moderate or high disease activity after 3 months of methotrexate monotherapy or DMARD combination therapy, as an alternative to the DMARD recommendation just noted above, the panel recommends adding or switching to an anti-TNF biologic, abatacept, or rituximab (level of evidence A-C).</p> <p>If after 3 months of intensified DMARD combination therapy or after a second DMARD, a patient still has moderate or high disease activity, add or switch to an anti-TNF biologic (level of evidence C).</p> <p><u>Switching among biologic agents due to lack of benefit or loss of benefit.</u></p> <p>4) If a patient still has moderate or high disease activity after 3 months of anti-TNF biologic therapy and this is due to a lack or loss of benefit, switching to another anti-TNF biologic or a non-TNF biologic is recommended.</p> <p>If a patient still has moderate or high disease activity after 6 months of a non-TNF biologic and the failure is due to a lack or loss of benefit, switch to another non-TNF biologic or an anti-TNF biologic (level of evidence B and C).</p> <p><u>Switching among biologic agents due to harms/adverse events.</u></p> <p>If a patient has moderate or high disease activity after failing an anti-TNF biologic because of a non-serious AE, switch to another anti-TNF biologic or a non-TNF biologic (level of evidence B and C).</p> <p>If a patient has moderate or high disease activity after failing a non-TNF biologic because of an AE (serious or non-serious), switch to another non-TNF biologic or an anti-TNF biologic (level of evidence C).</p>
--	--

Leitlinien zur frühen RA

AWMF, 2011 [9]. Management der frühen rheumatoiden Arthritis (S3)	AWMF Leitlinie (S3)
	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - interdisziplinären Leitliniengruppe - Systematische Recherche, Auswahl und Bewertung der Literatur, Erstellung von Evidenztabelle - Formale Konsensfindung (nominaler Gruppenprozess) <p>Suchzeitraum: bis 2009</p> <p>LoE und GoR:</p> <p>↑↑ Diesen Empfehlungen liegen Studien mit großer Ergebnissicherheit zugrunde, die einen eindeutigen Nutzen gegenüber Risiko belegen. ↑ Diesen Empfehlungen liegen Studien zugrunde mit eingeschränkter Ergebnissicherheit und/oder geringerem Nutzen gegenüber Risiko. Good Clinical Practice ist eine Empfehlung der Konsensgruppe</p>
	<p>Empfehlungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sorgen Sie dafür, dass Ihre Patienten von der Diagnosestellung an mit klassischen DMARDs behandelt werden, um eine Verzögerung der Krankheitsprogression zu erzielen und damit die Langzeitprognose zu verbessern. (LoE: ↑↑) <p>Wahl der Basistherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Setzen Sie Methotrexat als Mittel der ersten Wahl als Monotherapie und als Kombinationspartner bei der Behandlung mit klassischen DMARD ein. (LoE: ↑↑) <p><u>Erläuterung zur Wahl der Basistherapie:</u> Die allgemeinen Daten zur Therapie</p>

	<p>mit klassischen DMARDs belegen die Vorteile einer Methotrexat-Therapie aufgrund des relativ schnellen Ansprechens und der längerfristigen Kontrolle der Erkrankung (basierend auf 7 älteren Literaturangaben). Kann Methotrexat nicht verwendet werden (z.B. bei Unverträglichkeit oder Kontraindikationen), kann ein guter Therapieerfolg auch mit anderen klassischen DMARDs erreicht werden.</p> <p><u>Weitere Erläuterungen aus Fazit bei 5.1.6 DMARD-Kombinationstherapie:</u> In der Regel ist Methotrexat (meist in Kombination mit einem Glucocorticoid) als Ersttherapie der ERA empfohlen, in etwa 20–30 % kann damit bereits eine Remission erreicht werden. Bei nicht ausreichendem Ansprechen ist die Zugabe eines weiteren DMARD normalerweise der nächste Schritt. Biologika sind bei früher RA monotherapeutisch dem Methotrexat nicht überlegen, in Kombination mit Methotrexat jedoch deutlich besser wirksam als klassische DMARDs und deshalb bei DMARD-Versagen die nächste Option.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unterdrücken Sie bis zum Erreichen der Wirkung der Basistherapie die Krankheitsaktivität mit einer Glucocorticoid-Therapie. (LoE: ↑↑) • Führen Sie zusätzlich zur Therapie mit klassischen DMARDs die Glucocorticoid-Therapie niedrig dosiert fort, um die radiologisch nachweisbare Gelenkzerstörung zu verzögern. (LoE: ↑↑) 																						
<p>SIGN, 2011 [44]. Management of early rheumatoid arthritis</p>	<p>Fragestellung</p> <p>This guideline addresses the diagnosis of early RA, its pharmacological treatment including symptom relief and disease modification, and the role of the multidisciplinary team in improving the care of patients with RA.</p> <p>Methodik</p> <p>SIGN guidelines are developed by multidisciplinary groups of practising clinicians using a standard methodology based on a systematic review of the evidence. Further details about SIGN and the guideline development methodology are contained in SIGN 50: A Guideline Developer's handbook</p> <p>Suchzeitraum: 2003-2009</p> <p>LoE and GoR</p> <table border="1" data-bbox="451 1189 1326 1765"> <tr> <td colspan="2">LoE</td> </tr> <tr> <td>1++</td> <td>High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias</td> </tr> <tr> <td>1+</td> <td>well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias</td> </tr> <tr> <td>1 -</td> <td>Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias</td> </tr> <tr> <td>2++</td> <td>High quality systematic reviews of case control or cohort studies, high quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal</td> </tr> <tr> <td>2+</td> <td>Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal</td> </tr> <tr> <td>2 -</td> <td>Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Non-analytic studies, eg case reports, case series</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Expert opinion</td> </tr> </table> <table border="1" data-bbox="451 1821 1326 2011"> <tr> <td colspan="2">GoR</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results</td> </tr> </table>	LoE		1++	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias	1+	well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias	1 -	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias	2++	High quality systematic reviews of case control or cohort studies, high quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal	2+	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal	2 -	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal	3	Non-analytic studies, eg case reports, case series	4	Expert opinion	GoR		A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
LoE																							
1++	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias																						
1+	well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias																						
1 -	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias																						
2++	High quality systematic reviews of case control or cohort studies, high quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal																						
2+	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal																						
2 -	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal																						
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series																						
4	Expert opinion																						
GoR																							
A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results																						

B	A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
C	A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2++
D	Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2+
GOOD PRACTICE POINTS	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group
<ul style="list-style-type: none"> • Early initiation of treatment with DMARDs is recommended to control the symptoms and signs of RA as well as limiting radiological damage. (LoE: B) <p><u>DISEASE MODIFYING ANTI-RHEUMATIC DRUGS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Methotrexate and sulfasalazine are the DMARDs of choice due to their more favorable efficacy and toxicity profiles. (GoR: A) A systematic review found leflunomide (LEF), methotrexate (MTX) and sulfasalazine (SASP) to have comparable efficacy. MTX has the most favourable efficacy/toxicity trade-off. (LoE: 1++) • A combination DMARD strategy, rather than sequential monotherapy, should be considered in patients with an inadequate response to initial DMARD therapy (GoR A) A systematic review of three RCTs concluded that combination therapy is more effective than sequential monotherapy in improving the symptoms and signs, physical function, and reducing radiographic progression. Most combinations use MTX as an anchor drug. (LoE 1++) <p>Biologics</p> <ul style="list-style-type: none"> • A meta-analysis of seven RCTs involving 2,673 patients compared combination therapy with MTX and biologic (1,248 patients) to MTX alone (1,152). The biologics studied were infliximab, adalimumab, etanercept, and abatacept. The authors concluded that remission rates at one year were greater in the combination therapy groups, than MTX monotherapy. In the combination group significantly more achieved clinical remission but there was only a modest benefit on radiological non-progression. All of the biologic agents had a similar efficacy for clinical remission. (LoE 1++) • In an RCT of a TNF-α inhibitor in patients with early moderate to severe RA (DAS28 \geq3.2), the addition of infliximab to those with an inadequate response (DAS28 \geq3.2) to MTX was found to achieve a good EULAR response in more patients than the addition of HCQ and SASP to MTX.⁷³ This has yet to be shown to be cost effective (LoE 1++) • Use of TNF-α inhibitors for the treatment of severe, active and progressive rheumatoid arthritis in adults not previously treated with MTX or other DMARDs is not recommended (LoE 1++) 	

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

<p>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2013 [5]. Biologic Response Modifier Agents as First-line Treatment for Patients with Rheumatoid Arthritis: A Review of the Clinical Efficacy, Cost-effectiveness and Guidelines</p>	<p>KEY QUESTIONS</p> <ul style="list-style-type: none"> • What is the clinical efficacy of using biologics as <u>first-line therapy</u> in the treatment of patients with rheumatoid arthritis? • What is the cost-effectiveness of using biologics as <u>first-line therapy</u> in the treatment of patients with rheumatoid arthritis? • Are evidence-based clinical practice guidelines recommending biologic response modifier agents as <u>first-line therapy</u>? <p>METHODS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Literature search up to 02/2013 • Selection criteria: <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>Population:</i> MTX-naïve or traditional DMARD naïve patients with: - early RA or established RA, any severity of disease (mild-severe) ○ <i>Intervention:</i> Biologic response modifier agents as first-line therapy (with or without combination MTX or DMARD): abatacept, adalimumab, anakinra, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab, tocilizumab ○ <i>Comparator:</i> MTX or traditional DMARD, combination DMARD therapy, placebo; Biologic vs. biologic ○ <i>Outcomes:</i> Clinical efficacy, safety, harms, cost-effectiveness, clinical practice guideline recommendations ○ <i>Study design:</i> Q1. HTA, meta-analysis, SR, RCT; Q2. Cost-effectiveness or cost-utility study; Q3. Evidence based clinical practice guidelines • Critical Appraisal of Literature (risk of bias, AGREE) <p>KEY FINDINGS</p> <ul style="list-style-type: none"> • First line treatment with biologic antirheumatic drugs in adults with rheumatoid arthritis (RA) was evaluated in 17 randomized controlled trials (RCTs) of moderate to good quality, published between 2000 and 2012. The biologic agents evaluated included adalimumab (5 RCTs), etanercept (3), golimumab (1), infliximab (5), abatacept (1), rituximab (1) and tocilizumab (1). Data from one RCT on rituximab (Tak 2009) was obtained from an abstract. No RCTs were identified that evaluated the efficacy of certolizumab or anakinra in RA patients who were MTX or DMARD naïve. • MTX or disease modifying antirheumatic drug (DMARD) naïve patients who received a biologic agent plus MTX were more likely to show a clinical improvement that met the American College of Rheumatology (ACR) 20, 50 or 70 criteria at six to 12 months, compared to those who received MTX alone. • Patients on biologic agents plus MTX were more likely to achieve clinical remission versus MTX alone, based on pooled data from seven RCTs, however studies published more recently have not shown a consistent advantage to early biologic therapy. • Most studies found that radiographic progression was less likely to occur for patients treated with biologic agents compared to DMARDs, although interpretation of these findings was difficult due to differences in how progression was defined. • The impact of first line biologic therapy on health related quality of life and work related outcomes were not consistent, and no conclusions can be drawn on the safety of biologic agents based on the data available. • The cost-effectiveness of first line biologic therapy exceeded commonly reported willingness to pay thresholds in six of eight economic evaluations conducted in countries other than Canada. • The recommendations from evidence-based guidelines were inconsistent on the use of biologics in RA patients who were DMARD naïve. Three guidelines from Canada, US and Europe recommended that TNF inhibitors may be used as first line mono- or combination therapy in early RA patients (defined as
---	---

	<p>disease duration ≤6 months) who are DMARD naïve and have poor prognostic factors, high disease activity, or have structural damage. One guideline from Scotland recommended against the use of TNF inhibitors in adults not previously treated with DMARDs.</p> <p>Anmerkung FBMed: EULAR-LL wurde in der Zwischenzeit aktualisiert: <u>Deletion of former recommendation No 14: 'DMARD-naïve patients with poor prognostic markers might be considered for combination therapy of MTX plus a biological'</u>. In 2010 it was already stated that early use of a biological agent should only be considered in exceptional patients; however, as it stood, this statement could have been misinterpreted as advocating use of biological agents even before an initial csDMARD strategy had failed. With the current decision, the use of bDMARDs before trying a csDMARD approach is even more strongly discouraged than signified by the 2010 recommendation. The majority of the current Committee members felt that using a treat-to-target strategy that gave patients the initial opportunity to respond to treatment in line with items 4, 5 and 7 still provides the option of adding a biological agent within 6 months—and thus quite early in the disease course or therapeutic chronology—if the treatment target was not reached.</p>
<p>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2013 [38]. Abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs (rapid review of technology appraisal guidance 234) NICE technology appraisal guidance 280</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) Abatacept in combination with methotrexate is recommended as an option for treating RA in adults whose disease has responded inadequately to 2 conventional DMARDs, including MTX, only if: <ul style="list-style-type: none"> • it is used in accordance with the recommendations for other biological DMARDs in adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of RA (NICE technology appraisal guidance 130) and • the manufacturer provides abatacept with the discount agreed in the patient access scheme. 2) People currently receiving abatacept whose disease does not meet the criteria in section 1) should be able to continue treatment until they and their clinician consider it appropriate to stop.
<p>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2010 [33]. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor. NICE technology appraisal guidance 130</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) Rituximab in combination with MTX is recommended as an option for the treatment of adults with severe active RA who have had an inadequate response to, or are intolerant of, other DMARDs, including at least one TNF inhibitor. Treatment with rituximab should be given no more frequently than every 6 months. 2) Treatment with rituximab in combination with MTX should be continued only if there is an adequate response following initiation of therapy and if an adequate response is maintained following retreatment with a dosing interval of at least 6 months. An adequate response is defined as an improvement in DAS28 of 1.2 points or more. 3) Adalimumab, etanercept, infliximab and abatacept, each in combination with MTX, are recommended as treatment options only for adults with severe active RA who have had an inadequate response to, or have an intolerance of, other DMARDs, including at least one TNF inhibitor, and who cannot receive rituximab therapy because they have a contraindication to rituximab, or when rituximab is withdrawn because of an AE. 4) Adalimumab monotherapy and etanercept monotherapy are recommended as treatment options for adults with severe active RA who have had an inadequate response to, or have an intolerance of, other DMARDs, including at least one TNF inhibitor, and who cannot receive rituximab therapy because they have a contraindication to MTX, or when

	<p>MTX is withdrawn because of an AE.</p> <ol style="list-style-type: none"> 5) Treatment with adalimumab, etanercept, infliximab and abatacept should be continued only if there is an adequate response (as defined in 1.2) 6 months after initiation of therapy. Treatment should be monitored, with assessment of DAS28, at least every 6 months and continued only if an adequate response is maintained. 6) When using DAS28, healthcare professionals should take into account any physical, sensory or learning disabilities, communication difficulties, or disease characteristics that could adversely affect patient assessment and make any adjustments they consider appropriate. 7) A team experienced in the diagnosis and treatment of RA and working under the supervision of a rheumatologist should initiate, supervise and assess response to treatment with rituximab, adalimumab, etanercept, infliximab or abatacept.
<p>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2010 [34]. Certolizumab pegol for the treatment of rheumatoid arthritis. NICE technology appraisal guidance 186</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) Certolizumab pegol is recommended as an option for the treatment of people with RA only if: <ul style="list-style-type: none"> • certolizumab pegol is used as described for other TNF inhibitor treatments in 'Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis' (NICE technology appraisal guidance 130) and • the manufacturer provides the first 12 weeks of certolizumab pegol (10 pre-loaded 200 mg syringes) free of charge to all patients starting treatment. 2) When using the DAS28 (as set out in NICE technology appraisal guidance 130), healthcare professionals should take into account any physical, sensory or learning disabilities, or communication difficulties that could affect a person's responses to the DAS28 and make any adjustments they consider appropriate.
<p>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2011 [35]. Golimumab for the treatment of methotrexate naive rheumatoid arthritis (terminated appraisal)</p>	<p>Advice NICE is unable to recommend the use in the NHS of golimumab for the treatment of methotrexate-naive RA because no evidence submission was received from the manufacturer or sponsor of the technology.</p>
<p>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2011 [36]. Golimumab for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of previous disease-modifying anti-rheumatic drugs. NICE technology appraisal guidance 225</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) Golimumab in combination with methotrexate is recommended as an option for the treatment of RA in adults whose RA has responded inadequately to conventional DMARDs only, including methotrexate, if: <ul style="list-style-type: none"> • it is used as described for other TNF inhibitor treatments in 'Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis' (NICE technology appraisal guidance 130), and • the manufacturer provides the 100 mg dose of golimumab at the same cost as the 50 mg dose, agreed as part of the patient access scheme. 2) Golimumab in combination with methotrexate is recommended as an option for the treatment of RA in adults whose RA has responded inadequately to other DMARDs, including a TNF inhibitor, if: <ul style="list-style-type: none"> • it is used as described for other TNF inhibitor treatments in 'Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor' (NICE technology appraisal guidance 195), and • the manufacturer provides the 100 mg dose of golimumab at the same cost as the 50 mg dose, agreed as part of the patient access scheme. 3) When using the DAS28, healthcare professionals should take into account any physical, sensory or learning disabilities, communication difficulties, or

	disease characteristics that could adversely affect patient assessment and make any adjustments they consider appropriate.
<p>National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2012 [37].</p> <p>Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis.</p> <p>NICE technology appraisal guidance 247</p>	<p>1) Tocilizumab in combination with methotrexate is recommended as an option for the treatment of RA in adults, if:</p> <ul style="list-style-type: none"> • the disease has responded inadequately to DMARDs and it is used as described for TNF inhibitor treatments in 'Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis' (NICE technology appraisal guidance 130), specifically the recommendations on disease activity and choice of treatment or • the disease has responded inadequately to DMARDs and a TNF inhibitor and the person cannot receive rituximab because of a contraindication to rituximab, or because rituximab is withdrawn because of an AE, and tocilizumab is used as described for TNF inhibitor treatments in 'Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of RA after the failure of a TNF inhibitor' (NICE technology appraisal guidance 195), specifically the recommendations on disease activity or • the disease has responded inadequately to one or more TNF inhibitor treatments and to rituximab and • the manufacturer provides tocilizumab with the discount agreed as part of the patient access scheme. <p>2) People currently receiving tocilizumab for the treatment of RA who do not meet the criteria in 1) should have the option to continue treatment until they and their clinicians consider it appropriate to stop.</p>

Anlage 1

Patientenrelevante Endpunkte aus IQWiG 2013

Tabelle 15: Operationalisierung der Zielgrößen in den Einzelstudien

Patientenrelevante Endpunkte der Nutzenbewertung	Operationalisierung der Zielgrößen in den Studien ^a
Remission	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ HAQ ▪ HAQ-DI ▪ mHAQ ▪ MDHAQ
Soziales Funktionsniveau (Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ WPAI ▪ Fragen zum Arbeitsausfall, zur Arbeitsfähigkeit und zur Leistungsfähigkeit
Patientenrelevante Endpunkte der Nutzenbewertung	Operationalisierung der Zielgrößen in den Studien ^a
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> ▪ SF-36 ▪ SF-12 ▪ EQ-5D ▪ HUI
Gesamtmortalität	Todesfälle
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ▪ Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ▪ Gesamtrate Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse ▪ Gesamtrate Infektionen ▪ Gesamtrate schwerwiegender Infektionen
<p>a: Beschreibung der Instrumente 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 „schmerzhafte“ benannt</p> <p>ACR: American College of Rheumatology, DAS: Disease Activity Score, EQ-5D: EuroQoL-5D, FACIT-F: Functional 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</p>	

Anlage 2

Evidenzklassifizierung aus *Bykerk 2012*

Table 2. Custom system for assigning level of evidence and strength of recommendation.

Levels of Evidence	Strength of Recommendation
I Metaanalyses, systematic reviews of RCT, or individual RCT	A Strong recommendation: • Direct level I evidence
II Metaanalysis, systematic reviews of observational studies (cohort/case control studies), or individual observational studies OR RCT subgroup/post-hoc analyses	B Moderate recommendation: • Direct level II evidence or extrapolated level I evidence
III Nonanalytic studies, e.g., case reports, case series	C Weak recommendation • Direct level III evidence or extrapolated level II evidence
IV Expert opinion	D Consensus recommendation: • Expert opinion based on very limited evidence
NR Recommendations are not linked to evidence	

RCT: randomized controlled trial; NR: not reported.

Anlage 3

Evidenzübersicht aus *National Collaborating Centre for Chronic Conditions 2009*

LoE	
1++	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1-	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
2++	High quality systematic reviews of case control or cohort studies, high quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2+	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2-	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series
4	Expert opinion

Anlage 4

Ergebnistabelle aus Singh 2012

Key Comparisons	Efficacy (Strength of Evidence)	Harms (Strength of Evidence)
Oral DMARD vs. Oral DMARD		
Leflunomide vs. MTX	No differences in ACR 20 or radiographic responses. (Low) No clinically significant difference for functional capacity. (Low) Greater improvement in health-related quality of life (SF-36 physical component) for leflunomide. (Low)	No consistent differences in tolerability and discontinuation rates. (Low) Mixed results for specific adverse events. (Insufficient)
Leflunomide vs. sulfasalazine	Mixed ACR response rates. (Insufficient) No differences in radiographic changes. (Low) Greater improvement in functional capacity for leflunomide. (Low)	No differences in tolerability and discontinuation rates. (Low) Mixed results for specific adverse events. (Insufficient)
Sulfasalazine vs. MTX	No differences in ACR 20 response, disease activity scores and radiographic changes. ³ (Moderate) No differences for functional capacity ³ (Moderate)	No differences in tolerability; more patients stayed on MTX long term. (Low) Mixed results for specific adverse events. (Insufficient)
Oral DMARD Combinations vs. Oral DMARD		
Sulfasalazine plus MTX vs. sulfasalazine or MTX monotherapy	In patients with early RA, no differences in ACR 20 response rates or radiographic changes. (Moderate) No differences in functional capacity. (Moderate)	Withdrawal rates attributable to adverse events higher with combination. (Low) Insufficient evidence for specific adverse events. (Insufficient)
Oral DMARD plus prednisone vs. oral DMARD	Mixed results for disease activity. (Insufficient) Less radiographic progression in patients on DMARD plus prednisone. (Low) In patients with early RA, significantly lower radiographic progression and fewer eroded joints. (Low) Greater improvement in functional capacity for one oral DMARD plus prednisolone than for oral DMARD monotherapy. (Moderate) No difference in quality of life. (Low)	No differences in discontinuation rates; addition of corticosteroid may increase time to discontinuation of treatment. (Moderate) No differences in specific adverse events, except addition of corticosteroid may increase woundhealing complications. (Low)
Biologic DMARDs vs. Biologic DMARDs		
Abatacept vs. Infliximab	Greater improvement in disease activity for abatacept, but no difference in remission or functional capacity. Statistically significant difference between groups for quality of life (SF-36 PCS) that did not reach the minimal clinically important difference. (Low)	Discontinuation rates and severe adverse events higher with infliximab. (Low)
Biologic vs. biologic (Mixed treatment comparisons)	No significant differences in disease activity (ACR 50) in MTC analyses between abatacept, adalimumab, golimumab, infliximab, rituximab, and tocilizumab in patients resistant to MTX. (Low) Less improvement in disease activity (ACR 50) for anakinra compared with etanercept and compared with adalimumab in MTC analyses in patients resistant to MTX. Comparisons with abatacept, golimumab, infliximab, rituximab, and tocilizumab did not reach statistical significance. (Low) Greater improvement in disease activity (ACR 50) for etanercept compared with abatacept, adalimumab, anakinra, infliximab, rituximab, and tocilizumab in MTC analyses. No significant differences when compared with golimumab. (Low)	Adjusted indirect comparisons found a more favorable withdrawal profile for certolizumab pegol than other biologic DMARDs. Also, etanercept and rituximab had a more favorable overall withdrawal profile than some other biologic DMARDs. Certolizumab pegol had fewer withdrawals due to lack of efficacy than adalimumab, anakinra, and infliximab. All but adalimumab, golimumab, and infliximab had fewer withdrawals than anakinra due to lack of efficacy. Both certolizumab pegol and infliximab had more withdrawals due to adverse events than etanercept and rituximab. (Low) Risk for injection site reactions apparently highest with anakinra. (Low) Mixed results for specific adverse events. (Insufficient)
Anti-tumor necrosis factor drugs vs. MTX	In patients with early RA, no clinically significant differences in clinical response between adalimumab or etanercept and MTX; in patients on biologic DMARDs, better radiographic outcomes than in patients on oral DMARDs. (Moderate) No difference in functional capacity between adalimumab and MTX for MTX-naive subjects with early RA; mixed results for etanercept vs. MTX. (Low; Insufficient) Faster improvement in quality of life with etanercept than MTX. (Low)	No differences in adverse events in efficacy studies. (Low) Insufficient evidence on differences in the risk for rare but severe adverse events. (Insufficient)
Biologic DMARD plus biologic DMARD vs. biologic DMARD	No additional benefit in disease activity or functional capacity from combination of etanercept plus anakinra compared with etanercept monotherapy or combination of etanercept plus abatacept compared with abatacept monotherapy, but greater improvement in quality of life with etanercept plus abatacept vs. etanercept. (Low)	Substantially higher rates of serious adverse events from combination of 2 biologic DMARDs than from monotherapy. (Moderate)

Key Comparisons	Efficacy (Strength of Evidence)	Harms (Strength of Evidence)
Biologic DMARDs plus MTX vs. biologic DMARDs	Better improvements in disease activity from combination therapy of biologic DMARDs (adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab) plus MTX than from monotherapy with biologics. (Moderate) In MTX-naïve patients with early aggressive RA, better ACR 50 response, significantly greater clinical remission, and less radiographic progression in the combination therapy group. (Low) In MTX-naïve subjects or those not recently on MTX, greater improvement in functional capacity (Moderate) and quality of life. (Low) In subjects with active RA despite treatment with MTX, no difference in functional capacity or quality of life. (Low)	No differences in adverse events in efficacy studies. (Low) Insufficient evidence on differences in the risk for rare but severe adverse events. (Insufficient)
Biologic DMARDs plus oral DMARD other than MTX vs. biologic DMARDs	No difference in clinical response rates, functional capacity, and quality of life between etanercept plus sulfasalazine and etanercept monotherapy. (Low)	No differences in adverse events in efficacy studies. (Low) Insufficient evidence on differences in the risk for rare but severe adverse events. (Insufficient)
Biologic DMARD plus MTX vs. MTX	Better clinical response rates, functional capacity, and quality of life from combination therapy of biologic DMARDs and MTX than from MTX monotherapy. (High) for clinical response and functional capacity, (Moderate) for quality of life.	Better tolerability profile for MTX plus abatacept, adalimumab, certolizumab, etanercept, and rituximab than for MTX monotherapy from metaanalysis. (Low) Mixed evidence on differences in the risk for rare but severe adverse events. (Insufficient)
Strategies in Early RA		
2 oral DMARDs plus prednisone vs. oral DMARD	In patients on 2 oral DMARDs, improved ACR 50 response rates, disease activity scores, but no difference at 56 weeks. (Low) In patients with early RA, significantly lower radiographic progression and fewer eroded joints at 56 weeks. (Low) More rapid improvement in functional capacity by 28 weeks but no differences by 56 weeks. (Low)	No differences in discontinuation rates. (Moderate)
3 oral DMARDs plus prednisone vs. one oral DMARD	In patients on 3 oral DMARDs, improved ACR 50 response rates, disease activity scores, and less work disability. (Low) In patients with early RA, significantly lower radiographic progression and fewer eroded joints. (Low)	No differences in discontinuation rates. (Moderate)
Sequential monotherapy starting with MTX vs. step-up combination therapy vs. combination with tapered high-dose prednisone vs. combination with infliximab	Less radiographic progression, lower disease activity scores, and better functional ability and health-related quality of life from initial combination therapy of MTX, sulfasalazine, and tapered high-dose prednisone or initial combination therapy with infliximab plus MTX than from sequential DMARD monotherapy or step-up combination therapy. However no differences between groups for functional ability and quality of life by 2 years and no difference in remission at 4 years. (Low)	No differences in serious adverse events between groups. (Low)

Source: Table A in Donahue KE, Jonas DE, Hansen RA, et al. Comparative effectiveness of drug therapy for rheumatoid arthritis in adults – an update. AHRQ Comparative effectiveness review No. 55. April 2012.⁷

^aAt MTX doses ranging from 7.5-25 mg per week.

Anlage 5

Therapiekaskaden (Abbildung aus Singh 2012)

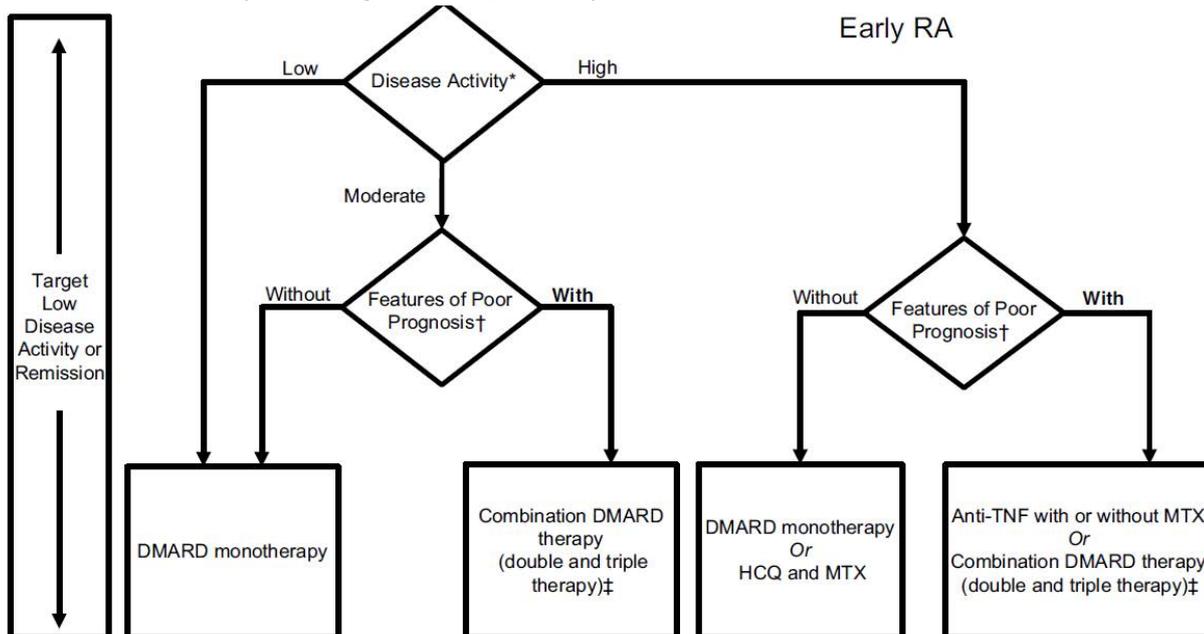


Figure 1. 2012 American College of Rheumatology recommendations update for the treatment of early rheumatoid arthritis (RA), defined as a disease duration <6 months. For the level of evidence supporting each recommendation, please see Supplementary Appendix 7 (available in the online version of this article at [http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/\(ISSN\)2151-4658](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/(ISSN)2151-4658)). DMARD = disease-modifying antirheumatic drug (includes hydroxychloroquine [HCQ], leflunomide [LEF], methotrexate [MTX], minocycline, and sulfasalazine); anti-TNF = anti-tumor necrosis factor.

* Definitions of disease activity are discussed in Tables 2 and 3 and Supplementary Appendix 4 (available in the online version of this article at [http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/\(ISSN\)2151-4658](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/(ISSN)2151-4658)) and were categorized as low, moderate, or high.

† Patients were categorized based on the presence or absence of 1 or more of the following poor prognostic features: functional limitation (e.g., Health Assessment Questionnaire score or similar valid tools), extraarticular disease (e.g., presence of rheumatoid nodules, RA vasculitis, Felty's syndrome), positive rheumatoid factor or anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (33–37), and bony erosions by radiograph (38).

‡ Combination DMARD therapy with 2 DMARDs, which is most commonly MTX based, with some exceptions (e.g., MTX + HCQ, MTX + LEF, MTX + sulfasalazine, and sulfasalazine + HCQ), and triple therapy (MTX + HCQ + sulfasalazine) as defined in Table 2.

Anlage 6

Michaud et al. 2015: Übersicht der Ergebnisse bisheriger MA zur Sicherheit von TNF-Inhibitoren

Michaud et al Meta-analysis for the Safety of Tumor Necrosis Factor Inhibitors

1221

Table 3 Summary of Previous Meta-Analyses on Serious Adverse Events Associated with Use of Biologics in Rheumatoid Arthritis

Author, Year	Interventions	Included Studies, N	Total Subjects	Study Design	Minimum Duration	SAE (Overall)	Malignancy	Serious Infection	Discontinuation due to AEs
Bongartz, 2006 ² Chen (NICE), 2006 ⁷³	ADA, INF ADA, ETN, INF	9 29	5,005 9,869	RCT RCT	> 12 wks NA	NA ↔	↑ (RR=3.3) ↔	↑ (RR=2.0) ↔ (overall) ↑ (INF) ↔ (overall) ↑ (INF)	NA ↔ (overall) ↑ (INF) ↔ (overall) ↑ (ADA, INF) ↓ (ETN)
Alonso-Ruiz, 2008 ⁷⁴	ADA, ETN, INF	13	7,087	RCT	> 24 wks	↔	↔	↔ (overall) ↑ (INF)	↔ (overall) ↑ (ADA, INF) ↓ (ETN)
Bongartz, 2009 ⁷⁵ Leombruno, 2009 ³	ETN ADA, ETN, INF	9 23 papers (18 RCTs)	3,316 8,808	RCT RCT	> 12 wks > 10 wks	NA ↔	↔	NA ↔ (overall) ↑ (high dose 2x)	NA NA ↔ (overall) ↑ (ADA, INF)
Singh, 2009 ⁷⁶	ADA, ETN, INF, ABT, ANK, RTX	31	NA	RCT	NA	NA	↔	NA	↔ (overall) ↑ (ADA, INF)
Wiens, 2009 ⁷⁷ Wiens, 2009 ⁷⁸	ETN INF	8 7	2,385 2,129	RCT RCT	NA NA	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔
Singh (CR), 2010 ⁷⁹ Wiens, 2010 ⁸⁰	GLM ADA, ETN, INF	4 21	1,714 6,503	RCT/CCT RCT	NA NA	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔ (overall) ↑ (ADA, INF)
Asklund, 2011 ⁸¹	ADA, ETN, INF	74	22,904	RCT	> 4 wks	NA	↔ (overall) ↑ (skin cancer)	NA	NA
Ruiz Garcia (CR), 2011 ⁸² Singh (CR), 2011 ⁸⁵	CZP 9 biologics†	5 160 RCTs, 46 OLEs	2,094 60,630	RCT RCT, CCT, OLE	NA NA	↑ (RR=2.02) ↔	↔	↑ (RR>3) ↑ (OR = 1.55 in RA)	↑ (RR=1.93) ↔
Thompson, 2011 ⁴	ADA, CZP, ETN, GLM, INF	6 (early RA)	3,419	RCT	> 24 wks	NA	↔	↔	NA
Aaltonen, 2012 ⁶	ADA, CZP, ETN, GLM, INF	40 papers (26 RCTs)	9,862	RCT	NA	↔ (overall) ↑ (CZP)	NA	↔	↔ (overall) ↑ (ADA, CZP, INF) ↓ (ETN, RR = 0.71 compared with control)
Lopez-Olivo, 2012 ⁷ Lethaby (CR), 2013 ⁸³	9 biologics† ETN	63 9	29,423 2,842	RCT RCT/CCTs	> 24 wks > 24 wks	NA ↔	↔	NA ↔	NA ↓ (RR=0.53 for ETN + DMARDs vs. DMARD)
Current Study	ADA, CZP, ETN, GLM, INF	44 papers (38 RCTs)	17,601	RCT	> 12 weeks	↔ ↑ (CZP)	↔	↑ (overall) (ADA, CZP, INF)	↑ (overall) (ADA, CZP, INF) ↓ (ETN, OR = 0.72)

ADA = adalimumab; CZP = certolizumab pegol; ETN = etanercept; INF = infliximab; GLM = golimumab; ABT = abatacept; ANK = anakinra; RTX = rituximab; TCZ = tocilizumab; MTX = methotrexate; DMARD = disease-modifying antirheumatic drug; RR = relative risk; RD = risk difference; RCT = randomized controlled trial; CCT = controlled clinical trial; OLE = open-label extension; SAE = serious adverse event; AEs = adverse events; NE = not estimable; NICE = National Institute for Clinical Excellence; CR = Cochrane Reviews.
*The results are based on all indications of the 9 biologics investigated in that study, unless marked otherwise.
†ADA, CZP, ETN, GLM, INF, ABT, ANK, RTX and TCZ.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) am 09.10.2015

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Arthritis, Rheumatoid] explode all trees
2	(rheumatoid arthritis):ti (Word variations have been searched)
3	#1 or #2
4	#3 Publication Year from 2010 to 2015

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 08.10.2015

#	Suchfrage
1	"arthritis, rheumatoid/therapy"[MeSH Terms]
2	rheumatoid arthritis[Title]
3	((((((((((treatment*[Title/Abstract] OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract] OR therapeutic[Title/Abstract] OR monotherap*[Title/Abstract] OR polytherap*[Title/Abstract] OR pharmacotherap*[Title/Abstract] OR effect*[Title/Abstract] OR efficacy[Title/Abstract] OR treating[Title/Abstract] OR treated[Title/Abstract] OR management[Title/Abstract] OR treat*[Title/Abstract]
4	(#2 AND #3)
5	(#1 OR #4)
6	(#5) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
7	(#5) AND (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR (((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])))) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract] AND (evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract]))))
8	(#6 OR #7)
9	(#8) AND ("2010/10/01"[PDAT] : "2015/10/08"[PDAT])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 08.10.2015

#	Suchfrage
1	arthritis, rheumatoid[MeSH Terms]
2	rheumatoid arthritis[Title]
3	(#1 OR #2)
4	(((((Guideline[Publication Type] OR Practice Guideline[Publication Type] OR Consensus Development Conference[Publication Type] OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type] OR guideline*[Title]
5	(#3 AND #4)
6	(#5) AND ("2010/10/01"[PDAT] : "2015/10/08"[PDAT])

Literatur

1. Aaltonen KJ, Virkki LM, Malmivaara A, Kontinen YT, Nordstrom DC, Blom M. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of existing TNF blocking agents in treatment of rheumatoid arthritis. PLoS One 2012; 7 (1): e30275.
2. 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.

3. **Barra L, Ha A, Sun L, Fonseca C, Pope J.** Efficacy of biologic agents in improving the Health Assessment Questionnaire (HAQ) score in established and early rheumatoid arthritis: a meta-analysis with indirect comparisons. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32 (3): 333-41.
4. **Bykerk VP, Akhavan P, Hazlewood GS, Schieir O, Dooley A, Haraoui B, Khraishi M, Leclercq SA, Legare J, Mosher DP, Pencharz J, Pope JE, Thomson J, Thorne C, Zimmer M, Bombardier C.** Canadian Rheumatology Association recommendations for pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *J Rheumatol* 2012; 39 (8): 1559-82.
5. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Biologic response modifier agents as first-line treatment for patients with rheumatoid arthritis: a review of the clinical efficacy, cost-effectiveness and guidelines. Ottawa (CAN): CADTH 2013; <https://www.cadth.ca/media/pdf/htis/apr-2013/RC0434%20Biologics%20RA%20Final.pdf>, Zugriff am 08.10.2015.
6. **Chen M, Peng D, Zhang Z, Zuo G, Zhao G.** Efficacy of etanercept for treating the active rheumatoid arthritis: an updated meta-analysis [Epub ahead of print]. *Int J Rheum Dis* 2015;
7. **Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ.** Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66 (4): 803-12.
8. **de Oliveira Costa J, Lemos LL, Machado MA, Almeida AM, Kakehasi AM, Araujo VE, Cherchiglia ML, Andrade EI, Acurcio FA.** Infliximab, methotrexate and their combination for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rev Bras Reumatol* 2015; 55 (2): 146-58.
9. **Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh).** Management der frühen rheumatoiden Arthritis. S3-Leitlinie. Stand: August 2011. Berlin (GER): DGRh 2011; (AWMF-Register Nr.060/002): http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-002l_S3_Management_fruhe_rheumatoide_Arthritis_2011-verlaengert.pdf, Zugriff am 08.10.2015.
10. **Donahue KE, Jonas DE, Hansen RA, Roubey R, Jonas B, Lux LJ, Gartlehner G, Harden E, Wilkins T, Peravali V, Bangdiwala SI, Yuen A, Thieda P, Morgan LC, Crotty K, Desai R, Van Noord M.** Drug Therapy for Rheumatoid Arthritis in Adults: An Update [Internet]. Rockville (USA): Agency for Healthcare Research and Quality 2012; (AHRQ Comparative Effectiveness Reviews; Report No.: 12-EHC025-EF).
11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Anlage 4 der Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinien/AMR) - Etanercept, Leflunomid, vom 10.12.1999. Berlin (GER): G-BA 1999; https://www.g-ba.de/downloads/39-261-400/1999_12_10_AMR_4-Etanercept.pdf, Zugriff am 07.10.2015.
12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Bekanntmachung eines Beschlusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Leflunomid, Beschluss vom 16.8.2007, veröffentlicht am 20.12.2007. Berlin (GER): G-BA 2007; https://www.g-ba.de/downloads/39-261-465/2007-08-16-AMR4-Leflunomid_BAnz.pdf, Zugriff am 07.10.2015.
13. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Bekanntmachung eines Beschlusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie/AMR in Anlage 4: Therapiehinweis zu Adalimumab, Beschluss vom 21.11.2006, veröffentlicht am 11.07.2007. Berlin (GER): G-BA 2007; https://www.g-ba.de/downloads/39-261-346/2006-11-21-AMR4-Adalimumab_BAnz.pdf, Zugriff am 07.10.2015.
14. **Golicki D, Newada M, Lis J, Pol K, Hermanowski T, Tlustochowicz M.** Leflunomide in monotherapy of rheumatoid arthritis: meta-analysis of randomized trials. *Pol Arch Med Wewn* 2012; 122 (1-2): 22-32.
15. **Graudal N, Hubeck-Graudal T, Faurschou M, Baslund B, Jurgens G.** Combination therapy with and without tumor-necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015; 87 (11): 1487-95.
16. **Graudal N, Hubeck-Graudal T, Tarp S, Christensen R, Jurgens G.** Effect of combination therapy on joint destruction in rheumatoid arthritis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2014; 9 (9): e106408.
17. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Biotechnologisch hergestellte Arzneimittel in der Zweitlinientherapie bei der rheumatoiden Arthritis (Abschlussbericht A10-01). Köln (GER):

18. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion relevanter Empfehlungen für das DMP Rheumatoide Arthritis (Vorbereicht V14-02). Köln (GER): IQWiG 2015; https://www.iqwig.de/download/V14-02_Vorbericht_Leitlinienrecherche-und-bewertung-fuer-ein-DMP-Rheumatoide-Arthritis.pdf, Zugriff am 13.10.2015.
19. **Jansen JP, Buckley F, Dejonckheere F, Ogale S**. Comparative efficacy of biologics as monotherapy and in combination with methotrexate on patient reported outcomes (PROs) in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to conventional DMARDs--a systematic review and network meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes* 2014; 12: 102.
20. **Katchamart W, Trudeau J, Phumethum V, Bombardier C**. Methotrexate monotherapy versus methotrexate combination therapy with non-biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; (4): CD008495.
21. **Kim HL, Lee MY, Park SY, Park SK, Byun JH, Kwon S, Lee EK**. Comparative effectiveness of cycling of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) inhibitors versus switching to non-TNF biologics in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to TNF-alpha inhibitor using a Bayesian approach. *Arch Pharm Res* 2014; 37 (5): 662-70.
22. **Kourbeti IS, Ziakas PD, Mylonakis E**. Biologic therapies in rheumatoid arthritis and the risk of opportunistic infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2014; 58 (12): 1649-57.
23. **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): 1298-304.
24. **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): 1493-9.
25. **Lethaby A, Lopez Olivo MA, Maxwell LJ, Burlis A, Tugwell P, Wells GA**. Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; (5): CD004525.
26. **Liu Y, Fan W, Chen H, Yu MX**. Risk of breast cancer and total malignancies in rheumatoid arthritis patients undergoing TNF-alpha antagonist therapy: a meta-analysis of randomized control trials. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15 (8): 3403-10.
27. **Lopez Olivo MA, Amezaga UM, McGahan L, Pollono EN, Suarez Almazor ME**. Rituximab for rheumatoid arthritis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015; (1): CD007356.
28. **Ma MH, Kingsley GH, Scott DL**. A systematic comparison of combination DMARD therapy and tumour necrosis inhibitor therapy with methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49 (1): 91-8.
29. **Machado MA, Maciel AA, de Lemos LL, Costa JO, Kakehasi AM, Andrade EI, Cherchiglia ML, Acurcio FA, Sampaio-Barros PD**. Adalimumab in rheumatoid arthritis treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Rev Bras Reumatol* 2013; 53 (5): 419-30.
30. **Malottki K, Barton P, Tsourapas A, Uthman AO, Liu Z, Routh K, Connock M, Jobanputra P, Moore D, Fry-Smith A, Chen YF**. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a tumour necrosis factor inhibitor: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2011; 15 (14): 1-278.
31. **Maxwell LJ, Singh JA**. Abatacept for rheumatoid arthritis: a Cochrane systematic review. *J Rheumatol* 2010; 37 (2): 234-45.
32. **Michaud TL, Rho YH, Shamlivan T, Kuntz KM, Choi HK**. The comparative safety of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis update of 44 trials. *Am J Med* 2014; 127 (12): 1208-32.

33. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a TNF inhibitor (TA195). London (GBR): NICE 2010; <http://www.nice.org.uk/guidance/ta195/resources/guidance-adalimumab-etanercept-infliximab-rituximab-and-abatacept-for-the-treatment-of-rheumatoid-arthritis-after-the-failure-of-a-tnf-inhibitor-pdf>, Zugriff am 07.10.2015.
34. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Certolizumab pegol for the treatment of rheumatoid arthritis (TA186). London (GBR): NICE 2010; <http://www.nice.org.uk/guidance/ta186/resources/guidance-certolizumab-pegol-for-the-treatment-of-rheumatoid-arthritis-pdf>, Zugriff am 07.10.2015.
35. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Golimumab for the treatment of methotrexate naive rheumatoid arthritis (terminated appraisal) (TA224). London (GBR): NICE 2011; <http://www.nice.org.uk/guidance/ta224>, Zugriff am 07.10.2015.
36. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Golimumab for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of previous disease-modifying anti-rheumatic drugs (TA 225). London (GBR): NICE 2011; <http://www.nice.org.uk/guidance/ta225/resources/guidance-golimumab-for-the-treatment-of-rheumatoid-arthritis-after-the-failure-of-previous-diseasemodifying-antirheumatic-drugs-pdf>, Zugriff am 07.10.2015.
37. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis (rapid review of technology appraisal guidance 198) (TA247). London (GBR): NICE 2012; <http://www.nice.org.uk/guidance/ta247/resources/guidance-tocilizumab-for-the-treatment-of-rheumatoid-arthritis-rapid-review-of-technology-appraisal-guidance-198-pdf>, Zugriff am 07.10.2015.
38. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Abatacept for treating rheumatoid arthritis after the failure of conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs (rapid review of technology appraisal guidance 234) (TA 280). London (GBR): NICE 2013; <http://www.nice.org.uk/guidance/ta280/resources/guidance-abatacept-for-treating-rheumatoid-arthritis-after-the-failure-of-conventional-diseasemodifying-antirheumatic-drugs-rapid-review-of-technology-appraisal-guidance234-pdf>, Zugriff am 07.10.2015.
39. **Orme ME, Macgilchrist KS, Mitchell S, Spurden D, Bird A.** Systematic review and network meta-analysis of combination and monotherapy treatments in disease-modifying antirheumatic drug-experienced patients with rheumatoid arthritis: analysis of American College of Rheumatology criteria scores 20, 50, and 70. *Biologics* 2012; 6: 429-64.
40. **Poiroux L, Allanore Y, Kahan A, Avouac J.** All-cause Mortality Associated with TNF-alpha Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials [Epub ahead of print]. *Am J Med* 2015;
41. **Ruiz G, V, Jobanputra P, Burls A, Cabello JB, Vela CP, Bort MS, Kynaston Pearson Francis JB.** Certolizumab pegol (CDP870) for rheumatoid arthritis in adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; (9): CD007649.
42. **Schoels M, Aletaha D, Smolen JS, Wong JB.** Comparative effectiveness and safety of biological treatment options after tumour necrosis factor alpha inhibitor failure in rheumatoid arthritis: systematic review and indirect pairwise meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71 (8): 1303-8.
43. **Scott DL, Ibrahim F, Farewell V, O'Keefe AG, Ma M, Walker D, Heslin M, Patel A, Kingsley G.** Randomised controlled trial of tumour necrosis factor inhibitors against combination intensive therapy with conventional disease-modifying antirheumatic drugs in established rheumatoid arthritis: the TACIT trial and associated systematic reviews. *Health Technol Assess* 2014; 18 (66): i-164.
44. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Management of early rheumatoid arthritis. Stand: Februar 2011. Edinburgh (GBR): SIGN 2011; (SIGN Publication No.123). www.sign.ac.uk/pdf/sign123.pdf, Zugriff am 07.10.2015.
45. **Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, Cullis T, Tucker M, Christensen R, Ghogomu ET, Coyle D, Clifford T, Tugwell P, Wells GA.** Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2015; 386 (9990): 258-65.

46. **Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, Moreland LW, O'Dell J, Winthrop KL, Beukelman T, Bridges SL, Jr., Chatham WW, Paulus HE, Suarez-Almazor M, Bombardier C, Dougados M, Khanna D, King CM, Leong AL, Matteson EL, Schousboe JT, Moynihan E, Kolba KS, Jain A, Volkman ER, Agrawal H, Bae S, Mudano AS, Patkar NM, Saag KG.** 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 (Hoboken)* 2012; 64 (5): 625-39.
47. **Singh JA, Beg S, Lopez Olivo MA.** Tocilizumab for rheumatoid arthritis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; (7): CD008331.
48. **Singh JA, Noorbaloochi S, Singh G.** Golimumab for rheumatoid arthritis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; (1): CD008341.
49. **Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, Gossec L, Nam J, Ramiro S, Winthrop K, de Wit M, Aletaha D, Betteridge N, Bijlsma JW, Boers M, Buttgereit F, Combe B, Cutolo M, Damjanov N, Hazes JM, Kouloumas M, Kvien TK, Mariette X, Pavelka K, van Riel PL, Rubbert-Roth A, Scholte-Voshaar M, Scott DL, Sokka-Isler T, Wong JB, van der Heijde D.** EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014; 73 (3): 492-509.
50. **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): 1063-70.
51. **Zhou Q, Zhou Y, Chen H, Wang Z, Tang Z, Liu J.** The efficacy and safety of certolizumab pegol (CZP) in the treatment of active rheumatoid arthritis (RA): a meta-analysis from nine randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7 (11): 3870-80.