



Stellungnahme der Deutschen Rheuma-Liga Bundesverband zum Vorbericht A 10-01 Biologika - Zweitlinientherapie bei rheumatoider Arthritis

Die Deutsche Rheuma-Liga begrüßt, dass eine Nutzenbewertung der Biologika in der Zweitlinientherapie bei rheumatoider Arthritis durch das IQWiG durchgeführt wurde. Unabhängig von jeder wissenschaftlichen Analyse zeigen klinische Praxis und Rückmeldungen von Betroffenen, dass viele RA-Betroffene ganz deutlich vom Einsatz der Biologika profitieren, sei es durch die Reduktion der Schmerzen, die Abnahme der Zahl der geschwollenen und schmerzhaften Gelenke, die Verminderung der Abgeschlagenheit, eine Verkürzung der Morgensteifigkeit und eine verbesserte Gelenkfunktion. Vielfach sind durch den Einsatz der Biologika Betroffene in die Lage versetzt worden, ihrer beruflichen Tätigkeit weiter nachzukommen oder ihre Teilhabe am sozialen Leben fortzusetzen bzw. wieder aufzunehmen. Betroffene äußern aber auch immer wieder große Ängste und Befürchtungen bei Beginn einer Biologikatherapie. Diese beziehen sich auf mögliche Nebenwirkungen, z.B. schwere Infektionen, Krebserkrankungen und andere unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die vielleicht sogar bisher noch unbekannt sind.

Die Deutsche Rheuma-Liga hat die Publikation des Vorberichts mit größter Spannung erwartet. Der jetzt vorgelegte Bericht bestätigt in vielen Punkten die guten Erfahrungen vieler Betroffener mit den Biologika. Durch den Bericht werden aus Sicht der Rheuma-Liga jedoch auch verschiedene Probleme und Fragen aufgeworfen, die im Folgenden thematisiert werden. In einzelnen Punkten hält die Deutsche Rheuma-Liga Korrekturen an dem Bericht für erforderlich. Insgesamt wird durch den Bericht deutlich, dass noch ein erheblicher Forschungsbedarf besteht. Das IQWiG weist in seinem Vorbericht auf diesen Bedarf selbst auch hin.

1. Ein- und ausgeschlossene Studien

Die geringe Anzahl ausgewerteter Studien (n = 28) überrascht bei Kenntnis der zahlreichen vorliegenden Studien zum Wirksamkeitsnachweis der Biologika. Die begrenzte Zahl der eingeschlossenen Studien ist durch die bestehenden Einschlusskriterien zu erklären. Eine Vielzahl von Studien wurde ausgeschlossen, da

die Anwendung der Medikamente in den Studien nicht der Zulassung entsprach. Zwar ist dieser Ausschluss methodisch nachvollziehbar, es ist aber zu hinterfragen, ob der Ausschluss so vieler Studien nicht zu eigenen Verzerrungen in den Ergebnissen der Nutzenbewertung führt, da die Bewertung auf der Basis so weniger Studien erfolgt.

Mit der Anwendung der Biologika in der Realität hat die Bewertung des Nutzens auf dieser Basis nicht mehr viel gemein. Nach den Erkenntnissen aus dem Biologika-Register RABBIT erhalten über 31 % der Patientinnen und Patienten, die Biologika nehmen, das Präparat in Monotherapie. Keine Studie, die die Biologika in Monotherapie testet, ist in der Bewertung berücksichtigt worden. Aus unserer Sicht ist die gegebene Begründung, dass nicht nur Patienten in den Mono-Biologika-Arm eingeschlossen wurden, die vorher mit Unverträglichkeit auf MTX reagiert hätten, nicht nachvollziehbar. Nach den RABBIT-Registerdaten erhalten außerdem von den Patientinnen und Patienten, die mit einer Kombination eines Biologikums mit einem DMARD behandelt werden, 18% Leflunomid als DMARD-Kombinationspartner. Auch Studien, die Leflunomid als Kombinationspartner einsetzen, sind in die Bewertung nicht eingegangen.

Aufgrund der Beschränkung des Auftrags auf die Zweitlinientherapie blieben auch alle Studien ausgeschlossen, die sich mit dem Biologikaeinsatz bei der Früharthritis beschäftigen. Im Nachhinein erscheint fraglich, ob die Beschränkung des Auftrags zur Nutzenbewertung auf die Zweitlinientherapie tatsächlich sinnvoll gewesen ist, da hierdurch eventuell wertvolle Studienergebnisse von der Nutzenbewertung ausgeschlossen wurden.

2. Patientenrelevante Endpunkte

Die Deutsche Rheuma-Liga hält die Bewertung des Nutzens anhand von patientenrelevanten Endpunkten für unerlässlich. Vertreter der Deutschen Rheuma-Liga haben daher in einem Gespräch beim IQWiG ihre Rückmeldung hinsichtlich der für sie besonders wichtigen Endpunkte gegeben. Das IQWiG hat die Nutzenbewertung auf patientenrelevanten Endpunkten basiert. Dies hat jedoch in einigen Punkten zu problematischen Auswirkungen geführt.

Patientenrelevante Endpunkte spielen in der wissenschaftlichen Literatur erst in den letzten Jahren eine zunehmende Rolle. Für viele patientenrelevante Endpunkte liegen bis heute keine validierten Operationalisierungen vor. Strukturelle Gelenkveränderungen, wie Deformität, Versteifungen, Kontrakturen, werden zwar als patientenrelevante Endpunkte durch die Betroffenen angegeben, es gibt jedoch in den ausgewerteten Studien keine Zielgröße, denen die genannten Endpunkte zugeordnet werden könnten. Es gibt für diese Endpunkte auch keine allgemein akzeptierte Mess-Methode, so dass dazu nach jetzigem Wissensstand generell keine Aussage gemacht werden kann. Als Alternative hier eine radiologische Nullprogression zu bewerten, erscheint aus Betroffenenensicht sinnvoll.

Das soziale Funktionsniveau beinhaltet die Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben. Diese Parameter sind für die Betroffenen von hoher Bedeutung. In den ausgewerteten Studien sind diese Parameter nicht erfasst worden und es kann keine Aussage über den Einfluss der Biologika dazu gemacht werden.

Es zeigt sich nach Auffassung der Deutschen Rheuma-Liga deutlich, dass es zeitnah erhebliche Anstrengungen in der Erforschung und Validierung von patientenrelevanten Endpunkten geben muss.

3. Interventionsbezogener Aufwand

Die Deutsche Rheuma-Liga hatte in ihrer Stellungnahme zum Vorbericht auf die Bedeutung des interventionsbezogenen Aufwands für die Zufriedenheit der Patientinnen und Patienten hingewiesen. Die Art der Applikation, sei es ein Aufenthalt in der Praxis/Klinik zur Infusion oder die Selbstverabreichung der s.c. Injektion beeinflusst die Betroffenen in ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Das IQWiG hatte im Berichtsplan festgehalten, dass der interventionsbezogene Aufwand mit untersucht werden sollte, auch wenn sich aus Sicht des IQWiG ein Nutzen oder Zusatznutzen allein auf dieser Basis nicht ergeben kann. Im nun vorgelegten Vorbericht ist die Zufriedenheit der Patienten mit der unterschiedlichen Applikation der verschiedenen Wirkstoffe jedoch völlig unberücksichtigt geblieben. Vermutlich hat das IQWiG hierzu keine Daten gefunden, dies sollte dann ggf. noch explizit aufgenommen werden.

4. Problematik des Zielkriteriums Remission

Hinsichtlich des Kriteriums Remission hatte die Deutsche Rheuma-Liga bereits in der Stellungnahme zum Berichtsplan darauf hingewiesen, dass die Definition des Kriteriums unklar geblieben ist. Im Vorbericht wurden als Operationalisierung der Zielgröße in den Studien sehr heterogene Ergebnisparameter akzeptiert, z.B. ACR 100, Pinals-Kriterien oder DAS28<2,6. ACR100 oder die Pinals-Kriterien sind aber deutlich schwerer zu erreichende Remissionskriterien als DAS28<2,6. Dies führt zu deutlichen Einschränkungen des indirekten Vergleichs der Präparate.

Zum Zeitpunkt der Studienkonzeption für die Präparate, die bereits länger zugelassen sind, wie Infliximab, Adalimumab und Etanercept, war Remission als primäres Behandlungsziel noch nicht voll im Blick oder es wurden teilweise deutlich schwerer zu erreichende Remissionskriterien als DAS28<2,6 gewählt, wie Pinals-Kriterien bei einer von 2 Infliximab-Studien und ACR 100 bei einer von 4 ausgewerteten Adalimumab-Studien. Dementsprechend konnte für Adalimumab und Infliximab ein Nutzenbeleg für diesen wichtigen Zielparameter nicht erbracht werden. Bei Etanercept zeigten sich lediglich Hinweise auf einen Nutzen. Aufgrund der klinischen Erfahrung mit den unterschiedlichen Präparaten und den Rückmeldungen von Betroffenen hinsichtlich des Nutzens überrascht dieses Ergebnis. Es ist zu befürchten, dass die in der Nutzenbewertung festgestellten Unterschiede in Hinblick auf den Beleg bzw. Hinweis auf einen Nutzen weniger darauf zurückzuführen sind, dass die Präparate tatsächlich weniger Nutzen aufweisen, als mehr darauf, dass bestimmte Zielparameter in den früheren Studien nicht oder mit anderen Methoden berücksichtigt wurden.

5. Fehlende direkte Vergleichsstudien erschweren die vergleichende Bewertung des Nutzens

Die zusammenfassende Tabelle 12 über die Beleglage aller Wirkstoffe könnte den Eindruck entstehen lassen, dass die vorgelegte Nutzenbewertung einen echten Vergleich der einzelnen Wirkstoffe ermöglicht. Bei den Wirkstoffen Abatacept, Adalimumab, Certolizumab pegol, Golimumab und Tocilizumab wird anhand der analysierten Studien ein Nutzen bezüglich der Zielkriterien Remission, Symptomatik der rheumatoiden Arthritis, körperlicher Funktionsstatus und/oder Lebensqualität

festgestellt. Bei den weiteren Biologika Anakinra, Etanercept, Infliximab und Rituximab gab es zwar keine Belege, aber Hinweise oder Anhaltspunkte auf einen Vorteil in Bezug auf mindestens eines der Zielkriterien. Die Wirkstoffe Adalimumab, Certolizumab pegol, Infliximab und Tocilizumab zeigten anhand der ausgewerteten Studien aber auch mindestens Anhaltspunkte für Schäden durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Für die übrigen fünf Biologika gab es auf Basis der ausgewerteten Studien keine Belege, Hinweise oder Anhaltspunkte dafür, dass sie solche Schäden oder eben keine solchen Schäden mit sich bringen.

Der indirekte Vergleich der Präparate lässt aber nur sehr bedingt Rückschlüsse auf Wertigkeiten und Rangfolgen in der Verabreichung zu. Ungleichheiten in den Basisdaten der Studienpopulationen (wie Alter, Krankheitsdauer, Schweregrad der Erkrankung) der Vorbehandlung, der MTX- und Kortikosteroid-Dosierung, der angewandten Untersuchungsmethoden erschweren vergleichende Schlussfolgerungen.

Direkte Vergleiche der Biologika gegeneinander mit belastbaren Zahlen fehlen. Die Deutsche Rheuma-Liga sieht einen dringenden Bedarf, zeitnah direkt vergleichende Studien zwischen den Präparaten durchzuführen, um sichere Aussagen hinsichtlich des vergleichenden Nutzens und Schadens treffen zu können.

6. Fehlende Einbeziehung von Registerdaten

Zu den Zielkriterien Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Gesamtmortalität sowie dem ebenfalls wichtigen Kriterium der Langzeittoxizität können auf der Basis von relativ kurzen kontrollierten Studien nur beschränkte Aussagen gemacht werden. Für diese beiden Zielparameter ist aus Sicht der Deutschen Rheuma-Liga eine sinnvolle Nutzenbewertung nur möglich, wenn Studienergebnisse über sehr lange Zeiträume vorliegen. Da RCTs über längere Zeiträume mit einem sehr hohen Aufwand verbunden sind und auch ethisch problematisch sind, sollten bei der Bewertung für diese Zielkriterien unbedingt auch Registerdaten einbezogen werden. Diese Einbeziehung ist auch deswegen sinnvoll, weil in den kontrollierten Studien viele Patientinnen und Patienten grundsätzlich ausgeschlossen werden, z.B. aufgrund von Komorbiditäten und Alter. Nur 21-33% der Studienpopulation in der deutschen Biologika-Beobachtungsstudie RABBIT stimmen mit der Population der Zulassungsstudien überein. Aus diesem Grunde ist aus Betroffenen­sicht weiterhin

nicht zu verstehen, dass die auch in Deutschland vorhandenen Registerdaten, die die Behandlungswirklichkeit realistischer darstellen, auch in diesen für die Sicherheit der Patientinnen und Patienten so wichtigen Punkten überhaupt nicht berücksichtigt wurden.

Stand: 23.07.2012