# Gemeinsamer Bundesausschuss

# **Zusammenfassende Dokumentation**

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

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

# Ixekizumab

Vom 16. August 2018

#### Inhalt

Α.	Tra	agende Grunde und Beschluss	3
	1.	Rechtsgrundlage	3
	2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
	2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	4
	2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	13
	2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	14
	2.4	Therapiekosten	14
	3.	Bürokratiekosten	19
	4.	Verfahrensablauf	20
	5.	Beschluss	22
	6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	32
	6.1	Anhang	32
В.	Ве	wertungsverfahren	39
	1.	Bewertungsgrundlagen	39
	2.	Bewertungsentscheidung	39
	2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	39
	2.2	Nutzenbewertung	39
	2.2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	39
	2.2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	39
	2.2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	39
	2.2.4	Therapiekosten	39
C.	Do	kumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrer	ıs40
	1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	41
	2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	46

	3.	Ubersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	47
	4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	47
	5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	49
	5.1	Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH	49
	5.2	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH&Co. KGaA	78
	5.3	Stellungnahme der medac GmbH	85
	5.4	Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	95
	5.5	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (DGRH)	108
	5.6	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH	120
	5.7	Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH	123
	5.8	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	130
	5.9	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	137
	5.10	Stellungnahme der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG)	152
D.	An	lagen	168
	1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	168
	2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	184

# 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

Der Wirkstoff Ixekizumab wurde am 1. März 2017 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 18. Januar 2018 hat Ixekizumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABI. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 16. Februar 2018, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5, § 8 Nr. 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Ixekizumab mit dem neuen Anwendungsgebiet "Taltz, allein oder in Kombination mit Methotrexat, ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben" eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juni 2018 auf den Internetseiten des G-BA (<a href="www.g-ba.de">www.g-ba.de</a>) 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 Ixekizumab 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 Methoden wurde in der Nutzenbewertung von Ixekizumab 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 Ixekizumab (Taltz<sup>®</sup>) gemäß Fachinformation

Taltz, allein oder in Kombination mit Methotrexat, ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

### **2.1.2** Zweckmäßige Vergleichstherapie

a) <u>Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die für eine andere klassische DMARD-Therapie außer Methotrexat infrage kommen:</u>

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Leflunomid
- b) <u>Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die bDMARD-naiv sind und für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist:</u>

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- ein TNF-alpha-Hemmer (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) ggf. in Kombination mit Methotrexat
- c) <u>Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika</u> (bDMARDs) angesprochen oder diese nicht vertragen haben:

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10. Juli 2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

 der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Secukinumab oder Ustekinumab) ggf. in Kombination mit Methotrexat

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

### 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 nichtmedikamentöse 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. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:
- Klassische synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (csDMARDs):
   Methotrexat, Leflunomid
- Biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (bDMARDs): die TNF-alpha-Inhibitoren Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab und Infliximab, die Interleukin-Inhibitoren Secukinumab und Ustekinumab sowie das Immunsupressivum Abatacept
- der *Phosphodiesterase-4-Inhibitor* Apremilast
- steroidale Antirheumatika: Prednisolon, Prednison, Triamcinolon
- nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR): z.B. Acemetacin
- zu 2. Nicht-medikamentöse Maßnahmen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie nicht infrage.
- zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:

- Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Apremilast vom 6. August 2015
- Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Secukinumab vom 2. Juni 2016
- zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Zur Behandlung der Psoriasis-Arthritis kommen als im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel je nach Schweregrad der Erkrankung nichtsteroidale Antirheumatika, Glukokortikoide, klassische synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (csDMARDs) und biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (bDMARDs) infrage.

Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine oder mehrere vorhergehende Therapien mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika angesprochen oder diese nicht vertragen haben, liegen umfangreiche publizierte Daten sowie Leitlinien vor.

Nach Versagen einer csDMARD-Therapie stellt gemäß den aktuellen Therapieempfehlungen weder die alleinige Behandlung mit einem nichtsteroidalen Antirheumatikum noch die alleinige Behandlung mit einem Glukokortikoid eine adäquate Therapieoption dar. Auch wenn insbesondere die lokale Injektion von Glukokortikoiden ggf. bei einigen Patienten als Add-on-Therapie zur Anwendung kommt, stellen die nichtsteroidalen Antirheumatika sowie die Glukokortikoide im vorliegenden Anwendungsgebiet keine zweckmäßige Therapieoption dar, weshalb beide Wirkstoffklassen bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht weiter berücksichtigt werden.

# <u>Zu a) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die für eine andere</u> klassische DMARD-Therapie außer Methotrexat infrage kommen:

Führt die alleinige Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika bzw. Glukokortikoiden zu keinem ausreichenden Therapieerfolg, wird gemäß Leitlinien zunächst die Anwendung von Methotrexat empfohlen. Patienten, die eine Therapie mit Methotrexat nicht vertragen, kommen für ein anderes klassisches DMARD infrage und werden in der Regel zunächst auf Leflunomid umgestellt.

Auf Grundlage der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion stehen Prognosefaktoren bei der Psoriasis-Arthritis nicht im Fokus der weiteren Therapieentscheidung. Somit trägt die in diesem Beschluss erfolgte Änderung der Benennung dieser Patientengruppe den Argumenten der Stellungnehmer Rechnung.

# Zu b) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die bDMARD-naiv sind und für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist:

Für Patienten, die auf Methotrexat oder Leflunomid (wenn Methotrexat nicht vertragen wurde oder kontraindiziert war) nicht ausreichend angesprochen haben und die bDMARD-naiv sind, ist eine erstmalige Behandlung mit bDMARDs angezeigt. Für diese Patienten wird gemäß der Therapieempfehlungen der European League Against Rheumatism (EULAR 2016<sup>2</sup>) die Therapie mit einem *TNF-alpha-Inhibitor* empfohlen.

-

Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, De Wit M, Cutolo M, Dougados M, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. Ann Rheum Dis 2016;75(3):499-510.

Innerhalb der Wirkstoffklasse der *TNF-alpha-Inhibitoren* (Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Infliximab und Golimumab) lässt sich kein klinischer Vorteil für einen der Wirkstoffe ableiten, der eine Präferenz bei der Bestimmung als zweckmäßige Vergleichstherapie stützen würde.

Auch unter der Berücksichtigung, dass neben den TNF-alpha-Inhibitoren weitere Biologika mit differenzierten Wirkmechanismen für die Therapie der Psoriasis-Arthritis zugelassen sind, weisen die *TNF-alpha-Inhibitoren* zum derzeitigen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse für die erstmalige Anwendung eines bDMARD den höchsten Empfehlungsgrad auf.

Für bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist, werden deshalb die Wirkstoffe Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab, ggf. in Kombination mit Methotrexat, als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Zu c) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARDs) angesprochen oder diese nicht vertragen haben:

Für Patienten, die nur unzureichend auf eine Therapie mit einem bDMARD (ggf. in Kombination mit Methotrexat) angesprochen oder diese nicht vertragen haben, wird entweder der Wechsel auf einen anderen *TNF-alpha-Inhibitor* (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder der Wechsel auf einen Wirkstoff, dem ein anderer Wirkmechanismus zugrunde liegt, empfohlen. Im vorliegenden Evidenzkörper kann auch für diese Therapiesituation keine Priorisierung der oben genannten *TNF-alpha-Inhibitoren* abgeleitet werden, sodass alle zugelassenen *TNF-alpha-Inhibitoren* als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt werden. Zudem werden aufgrund guter Wirksamkeitsdaten im vorliegenden Anwendungsgebiet die *Interleukin-Inhibitoren* Secukinumab (*IL-17*) und Ustekinumab (*IL-12/23*) als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt.

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 Ixekizumab wie folgt bewertet:

a) <u>Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die für eine andere klassische</u> DMARD-Therapie außer Methotrexat infrage kommen:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

### Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für diese Patientenpopulation keine Daten vor, sodass keine Aussagen zum Zusatznutzen von Ixekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden können.

b) <u>Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die bDMARD-naiv sind und für die</u> eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist:

Es liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Ixekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab vor.

## Begründung:

Basis der Nutzenbewertung ist die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte randomisierte, doppelblinde und aktiv kontrollierte Studie RHAP. In den relevanten Studienarmen wurde Ixekizumab mit Adalimumab verglichen. Eine Begleitbehandlung mit einem klassischen synthetischen DMARD unter Beibehaltung der stabilen Dosis vor Studienbeginn war erlaubt. Eingeschlossen waren Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, definiert gemäß der Classification Criteria for the Diagnosis of Psoriatic Arthritis (CASPAR), die noch nicht mit einem bDMARD vorbehandelt waren und erstmalig für eine bDMARD-Therapie infrage kamen. Darüber hinaus sollten bei den Patienten jeweils mindestens 3 von 68 druckschmerzhafte und 3 von 66 geschwollene Gelenke vorliegen. Weiter sollte mindestens ein krankheitsbedingter radiologisch gezeigter Gelenkschaden der Hand- oder Fußgelenke oder ein C-reaktives-Protein(CRP)-Wert > 6 mg/l vorliegen und die Patienten sollten psoriatische Plaques der Haut zeigen oder in der Vergangenheit gezeigt haben. Die aktive Psoriasis-Arthritis musste zudem seit mindestens 6 Monaten bestätigt sein.

Insgesamt wurden 208 Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis auf die relevanten Studienarme randomisiert. 107 Patienten wurde eine Behandlung mit Ixekizumab und 101 Patienten eine Behandlung mit Adalimumab zugeteilt. Die Behandlungsdauer betrug 24 Wochen. Die Nachbeobachtungsphase erfolgte für mindestens 12 Wochen unabhängig von einer Teilnahme an der Extensionsphase. Die Nutzenbewertung basiert auf dem prädefinierten Datenschnitt der 24-Wochen-Analyse.

Primärer Endpunkt der Studie war die Verbesserung der American-College-of-Rheumatology (ACR)-Kriterien um 20 % (ACR20). Als sekundäre Endpunkte wurden die Krankheitsaktivität, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE) erhoben.

Zur Bewertung des Zusatznutzens werden ausschließlich jene Patienten herangezogen, die zulassungskonform mit Ixekizumab behandelt wurden (160 mg initial, dann 80 mg alle vier Wochen). Gemäß der Fachinformation von Ixekizumab sollten Patienten unzureichend auf eine vorherige Behandlung mit einem DMARD angesprochen oder dieses nicht vertragen haben. In die Studie RHAP wurden allerdings auch nicht mit einem DMARD vorbehandelte Patienten eingeschlossen. Darüber hinaus ist das in der Studie RHAP im relevanten Ixekizumab-Arm verabreichte vierwöchige Dosierungsintervall nur für Patienten ohne gleichzeitige mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis zugelassen. Jedoch waren in der Studie auch Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis eingeschlossen.

Aus diesem Grund legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen einer Teilpopulation vor, die zum einen nur csDMARD vorbehandelte Patienten umfasst und zum anderen diejenigen mit einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis (definiert als Psoriasis Area und Severity Index [PASI] > 10 und Body Surface Area [BSA] > 10 %) ausschließt. Die Patienten, die in der Auswertung verblieben sind, wiesen im Mittel einen PASI-Score von 3 auf. Daher umfasst die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation 51 Patienten, die mit Ixekizumab und 56 Patienten, die mit Adalimumab behandelt wurden. Für Patienten, die zusätzlich zur Psoriasis-Arthritis auch eine mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis aufweisen, liegen somit keine Daten vor.

Patienten, die zu Woche 16 der Behandlung nur ein unzureichendes Ansprechen (definiert als < 20 % Verringerung der Anzahl druckschmerzhafter und geschwollener Gelenke) zeigten, erhielten eine Notfalltherapie. Diese war beschränkt auf Modifikationen der in der

Studie erlaubten Begleitmedikationen Methotrexat, Leflunomid, Sulfasalazin oder Hydroxychloroguin<sup>3</sup>. Patienten im Ixekizumab-Arm wurden bei unzureichendem Ansprechen dabei weiter mit Ixekizumab behandelt und erhielten die Notfallmedikation zusätzlich. Im Adalimumab-Arm erhielten die Patienten eine Notfallmedikation und wurden von Adalimumab auf Placebo umgestellt. Bei den im Dossier vorgelegten Analysen des pharmazeutischen Unternehmers zu den Endpunktkategorien Morbidität gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden nur die Patienten des Adalimumab-Arms, die zu Woche 16 ein unzureichendes Ansprechen zeigten, als Non-Responder (dichotome Wirksamkeitsendpunkte) bzw. die Werte nach Woche 16 als fehlend (kontinuierliche Endpunkte) gewertet. Ein Nicht-Ansprechen zu Woche 16 trat unter der Therapie mit Adalimumab bei 5 Patienten (8,9 %) auf. Nicht-Ansprecher zu Woche 16 des Ixekizumab-Arms wurden hingegen nicht als Non-Responder bzw. als fehlend gewertet. Dieses ungleiche Analyseverfahren führt zu einer Verzerrung der Effekte bzw. zu einer möglichen Überschätzung der Effekte von Ixekizumab. lm Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reichte der pharmazeutische Unternehmer neue Analysen zu den Endpunkten Hautsymptomatik, Enthesitis sowie Anzahl druckschmerzhafter geschwollener Gelenke nach. Bei diesen Analysen werden auch die Patienten des Ixekizumab-Arms, die zu Woche 16 ein unzureichendes Ansprechen zeigten, als Non-Responder bzw. als fehlend gewertet (4 (7,8 %) Patienten). In den nachgereichten Analysen werden die Patienten demzufolge in beiden Studienarmen gleichbehandelt, weshalb diese Analysen als sachgerecht erachtet und somit - statt der im Dossier eingereichten Analysen für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Der pharmazeutische Unternehmer beschränkt seine nachgereichten Analysen jedoch auf die Endpunkte, bei denen sich in den Ergebnissen der im Dossier dargelegten Analysen ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte. Die Beschränkung dieser Analysen auf eine selektive Auswahl der Endpunkte ist nicht sachgerecht und führt zu einem hohen Verzerrungspotential der Ergebnisse für alle Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität.

#### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

# Mortalität

In der relevanten Teilpopulation traten während des Studienzeitraums keine Todesfälle auf.

#### Morbidität

### Minimale Krankheitsaktivität (MDA<sub>PASI</sub>)

Für den Endpunkt minimale Krankheitsaktivität erhoben mit dem MDA<sub>PASI</sub> zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)

Für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus erhoben mit dem HAQ-DI zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### Hautsymptomatik (PASI 75, 90 und 100)

Die Hautsymptomatik wurde in der Studie RHAP mit dem *Psoriasis Area and Severity Index* erhoben. Die Symptome Rötung, Dicke und Schuppung der Haut werden jeweils für die

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> Sulfasalazin und Hydroxychloroquin sind zur Behandlung der Psoriasis-Arthritis in Deutschland nicht zugelassen.

Körperregionen Kopf, Rumpf, Arme und Beine vom Arzt mit einem Score zwischen 0 (nicht vorhanden) und 4 (sehr schwer) bewertet. Der Anteil der betroffenen Körperoberfläche wird durch den Prüfarzt prozentual zur Gesamtoberfläche der Körperregion geschätzt. Basierend auf der Bewertung der Symptome und der Einschätzung der betroffenen Körperoberfläche wird ein Gesamtscore gebildet. Der PASI-Score kann zwischen 0 (keine Psoriasis-Anzeichen) und 72 liegen.

Sowohl in der Remission der Hautsymptomatik (PASI 100) als auch im PASI 90-Response zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ixekizumab gegenüber Adalimumab (PASI 100: RR 1,92 [95%-KI 1,06; 3,50]; p-Wert = 0,029; PASI 90: RR 2,04 [95%-KI 1,20; 3,46]; p-Wert = 0,006). Im PASI 75-Response ergeben sich hingegen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

#### Enthesitis (LEI)

Enthesitis wurde in der Studie RHAP mit dem *Leeds Enthesitis Index* erhoben. Dabei wird die Druckschmerzempfindlichkeit an 6 gelenknahen Sehnenansatzpunkten bewertet. Der Score kann Werte zwischen 0 (keine Enthesitis) und 6 (alle untersuchten Ansatzpunkte sind betroffen) annehmen.

Für den Endpunkt Enthesitis zeigt sich bezüglich der Veränderung seit Studienbeginn bis Woche 24 in der Anzahl druckschmerzhafter Sehnenansatzpunkte ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Ixekizumab. Anhand der Mittelwertdifferenz konnte im Vergleich zum Adalimumab-Arm unter der Therapie mit Ixekizumab eine Verbesserung um 0,60 Sehnenansatzpunkte beobachtet werden (MD -0,60 [95%-KI -1,08; -0,12]; p-Wert = 0,014).

#### Daktylitis (LDI-B)

Für den Endpunkt Daktylitis erhoben mit dem *Leeds Dactylitis Index-Basic* zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

## Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mit der EQ-5D VAS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### Gelenkschmerz (PAP VAS)

Für den Endpunkt Gelenkschmerz erhoben mit der PAP VAS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

# Patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (PatGA VAS)

Für den Endpunkt patientenberichtete globale Krankheitsaktivität erhoben mit der PatGA VAS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### Fatigue (Fatigue Severity NRS)

Für den Endpunkt Fatigue erhoben mit der *Fatigue Severity NRS* zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

# Krankheitsaktivität Spondylitis Ankylosans (BASDAI)

Für den Endpunkt Krankheitsaktivität Spondylitis Ankylosans erhoben mit dem BASDAI zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### Anzahl druckschmerzhafter und geschwollener Gelenke

In der Studie RHAP wurden 68 Gelenke auf Druckschmerzhaftigkeit und 66 Gelenke auf eine Schwellung untersucht. Ermittelt wurde das Vorhandensein von Symptomatik an jedem Gelenk (0 vs. 1).

Sowohl für den Endpunkt Anzahl druckschmerzhafter Gelenke als auch für den Endpunkt Anzahl geschwollener Gelenke zeigt sich für die Veränderung seit Studienbeginn bis Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ixekizumab und Adalimumab.

#### Lebensqualität

### <u>Dermatology Life Quality Index (DLQI)</u>

Für den DLQI zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### Short Form-36 Health Survey (SF-36)

Für den SF-36 werden die Mental Component Summary (MCS; mentale Summenskala) und die Physical Component Summary (PCS; körperliche Summenskala) getrennt betrachtet. Es zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### Nebenwirkungen

#### SUE und Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Für das spezifische UE "allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort" zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil zuungunsten von Ixekizumab (RR 3,11 [95%-KI 1,33; 7,28]; p-Wert = 0,004).

#### Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### Gesamtbewertung

Der Nutzenbewertung lag die randomisierte, doppelblinde und aktiv kontrollierte Studie RHAP zugrunde, in der Ixekizumab mit Adalimumab verglichen wurde.

Für Ixekizumab zeigen sich statistisch signifikante Vorteile in den Morbiditätsendpunkten Hautsymptomatik (Remission erfasst als PASI 100 sowie PASI 90-Response) und Anzahl druckschmerzhafter Sehnenansatzpunkte (Enthesitis).

Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigen sich hingegen in allen weiteren erhobenen Morbiditätsendpunkten sowie in den Endpunktkategorien der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Nebenwirkungen in Form von SUE und Abbruch wegen UE. Für das spezifische UE "allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort" zeigt sich ein Nachteil von Ixekizumab gegenüber Adalimumab.

Die Aussagekraft der Vorteile im PASI 100 und PASI 90 lässt sich jedoch nur schwer beurteilen, da bei der Analyse ausschließlich Patienten mit einer leichten Plaque-Psoriasis berücksichtigt wurden und damit explizit für den Endpunkt der Hautsymptomatik keine repräsentative Auswahl des Patientenkollektivs vorlag. Ebenfalls für die Bewertung des Zusatznutzens nicht entscheidungsrelevant sind die Nachteile von Ixekizumab bei den "allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort", da diese als nicht schwerwiegend eingestuft werden.

Die statistisch signifikanten Effekte von Ixekizumab im Endpunkt Enthesitis werden im Ausmaß als gering eingestuft. Zudem zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Endpunkten Anzahl druckschmerzhafter und geschwollener Gelenke, Gelenkschmerz, Krankheitsaktivität, körperlicher Funktionsstatus, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität. Es wird davon ausgegangen, dass mehr als geringe Verbesserungen in der Anzahl druckschmerzhafter Sehnenansatzpunkte auch positive Auswirkungen auf zumindest einzelne andere patientenberichtete Endpunkte gezeigt hätten.

In der Gesamtbetrachtung werden die Effekte von Ixekizumab deshalb als bisher gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 bewertet und das Ausmaß des Zusatznutzens als gering eingestuft.

## Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis einer randomisierten, doppelblinden und direktvergleichenden Studie. Aus der Studie konnte jedoch nur der Teil der eingeschlossenen Patienten für die Nutzenbewertung herangezogen werden, bei dem die Arzneimittel zulassungskonform eingesetzt worden sind und die aufgrund der Vortherapien die Charakteristika der zu bewertenden Patientenpopulation erfüllten. Somit konnten von den ursprünglich 208 eingeschlossenen Patienten nur 51 Patienten im Ixekizumab-Arm und 56 Patienten im Adalimumab-Arm berücksichtigt werden.

Zudem liegen für Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis und gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis keine verwertbaren Daten vor, da diese in der Studie über einen Zeitraum von 24 Wochen nicht zulassungskonform im Rahmen der Psoriasis-Arthritis-Therapie behandelt wurden. Auch wenn nicht davon ausgegangen werden kann, dass dieses Patientenkollektiv grundlegend von dem zu bewertenden Patientenkollektiv abweicht, ist die Aussagekraft der vorgelegten Ergebnisse mit Unsicherheiten behaftet.

Des Weiteren ist festzuhalten, dass der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens lediglich korrigierte Analysen zu jenen Endpunkten vorgelegt hat, bei denen sich bereits im Dossier ein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt hatte.

Aufgrund der ungleichen Analyseverfahren ist von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen.

Insgesamt erfolgt daher trotz des Vorliegens einer randomisierten, doppelblinden und direktvergleichenden Studie eine Einstufung der Aussagesicherheit auf einen Anhaltspunkt.

c) <u>Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika</u> (bDMARDs) angesprochen oder diese nicht vertragen haben:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

### Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für diese Patientenpopulation keine Daten vor, sodass keine Aussagen zum Zusatznutzen von Ixekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden können.

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

Den Angaben zu den Patientenzahlen werden die Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zugrunde gelegt.

Auf Basis der Ergebnisse einer GKV-Routineanalyse geht der pharmazeutische Unternehmer von 29.133 Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis aus, die unzureichend auf eine oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Operationalisiert wird diese Gruppe über den Anteil der Patienten, die im Jahr 2016 mit einem bDMARD behandelt wurden.

Weiter ermittelt der pharmazeutische Unternehmer einen Anteil von 31 % dieser Patientengruppe (9.031 Patienten), die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Diese Patientengruppe wird operationalisiert als Patienten, die im Vorbeobachtungszeitraum mindestens eine bDMARD-Vortherapie aufwiesen und im Jahr 2016 eine bDMARD-Therapie erhielten.

Im Umkehrschluss wird angenommen, dass die anderen 69 % der Patienten ohne bDMARD-Therapie im Vorbeobachtungszeitraum bDMARD-naiv sind und für eine erstmalige Therapie mit bDMARDs infrage kommen.

Insgesamt ist die Anzahl von 29.133 Patienten in der GKV-Zielpopulation als unterschätzt einzustufen, da die Patienten, die bDMARD-naiv sind und noch für eine andere klassische DMARD-Therapie außer Methotrexat infrage kommen, in der Berechnung der Patientengruppe nicht berücksichtigt wurden.

### 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 Taltz<sup>®</sup> (Wirkstoff: Ixekizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. Juli 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de\_DE/document\_library/EPAR\_-\_Product\_Information/human/003943/WC500205804.pdf

Bei Patienten, die nach 16 bis 20 Wochen auf die Behandlung nicht angesprochen haben, sollte ein Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden. Bei einigen Patienten mit anfänglich partiellem Ansprechen kann sich das Ansprechen bei Fortsetzung der Behandlung über einen Zeitraum von 20 Wochen hinaus verbessern.

# **2.4** Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juli 2018).

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

Ixekizumab ist allein oder in Kombination mit Methotrexat zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis zugelassen.

Für Patientengruppe a) kommt ausschließlich eine Monotherapie mit Ixekizumab infrage, da die Patienten in dieser Patientengruppe eine Therapie mit Methotrexat nicht vertragen oder Methotrexat kontraindiziert ist.

In den Patientengruppen b) und c) kann eine Therapie mit Methotrexat sowohl in Kombination mit Ixekizumab als auch in Kombination mit den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie infrage kommen. Somit fallen die entsprechenden Kosten für Methotrexat ggf. sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie an und werden deshalb nicht separat aufgeführt.

#### Behandlungsdauer:

•		Behandlungsdauer je Behandlung	Behandlungstage pro Patient pro Jahr								
Zu bewertendes Arzneimittel											
Ixekizumab	alle 4 Wochen	kontinuierlich	13								
Zweckmäßige Vergleichstl	Zweckmäßige Vergleichstherapie a)										
Leflunomid	1 x täglich	kontinuierlich	365								
Zweckmäßige Vergleichstl	nerapie Patientengi	ruppe b) und c)									
Adalimumab	alle 2 Wochen	kontinuierlich	26								
Certolizumab Pegol	alle 2 Wochen	kontinuierlich	26								
Etanercept	1 x wöchentlich	kontinuierlich	52								
Golimumab	1 x monatlich	kontinuierlich	12								
Infliximab	alle 8 Wochen	kontinuierlich	6,5								
Zweckmäßige Vergleichstherapie Patientengruppe c)											
Secukinumab	1 x monatlich	kontinuierlich	12								
Ustekinumab alle 12 Wochen		kontinuierlich	4,34								

#### Verbrauch:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a 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 zugrunde. Für das Körpergewicht wird deshalb das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung ab 18 Jahren von 76,3 kg<sup>5</sup>, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik "Mikrozensus 2013", angenommen. Folglich bleiben patientenindividuelle Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern, die gegebenenfalls über oder unter dem Durchschnittswert von 76,3 kg liegen, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

\_

<sup>4</sup> Angabe hier gerundet. Die weitere Berechnung der Kosten erfolgte mit ungerundetem Wert.

Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2013: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2013. [https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse523900 3139004.pdf?\_\_blob=publicationFile

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosierung	Menge pro Packung <sup>6</sup>	Jahresdurch- schnittsverbrauch <sup>6</sup>						
Zu bewertendes Arzneimittel										
Ixekizumab	80 mg	3 FER/PEN	13 FER/PEN							
Zweckmäßige Verglei	chstherapie Pa	tientengruppe	a)							
Leflunomid	20 mg	20 mg	100 FTA	365 FTA						
Zweckmäßige Verglei	chstherapie Pa	tientengruppe	b) und c)							
Adalimumab	ab 40 mg 40 mg		6 FER/PEN	26 FER/PEN						
Certolizumab Pegol	200 mg	200 mg	6 FER/PEN	26 FER/PEN						
Etanercept	50 mg	50 mg	12 FER/PEN	52 FER/PEN						
Golimumab	50 mg	50 mg	3 FER/ILO	12 FER/ILO						
Infliximab	100 mg	5 mg/kg KG	5 PLK	26 PLK <sup>7</sup>						
Zweckmäßige Vergleichstherapie Patientengruppe c)										
Secukinumab 150 mg 150 – 300 mg			6 FER/PEN	12 – 24 FER/PEN						
Ustekinumab 45 mg 45 mg		1 FER/ILO	4,3 FER/ILO							

Abkürzungen gemäß Richtlinie der IFA GmbH (https://www.ifaffm.de/mandanten/1/documents/02\_ifa\_anbieter/richtlinien/IFA-Richtlinien\_Darreichungsformen.pdf).
FER: Fertigspritzen; PEN: Injektionslösung in einem Fertigpen; TAB: Tabletten; FTA: Filmtabletten; ILO: Injektionslösung; PLK: Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

<sup>&</sup>lt;sup>7</sup> Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 76,3 kg.

# Kosten:

# Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte						
Zu bewertendes Arz	neimittel							
Ixekizumab	4.173,90 € [1,77 € <sup>8</sup> ; 0,00 € <sup>9</sup> ]							
Zweckmäßige Vergle	eichstherapie Patientengruppe a)							
Leflunomid 20 mg	307,79 €10	282,54 € [1,77 €°; 23,48 €°]						
Zweckmäßige Vergle	eichstherapie Patientengruppe b) und c)							
Adalimumab	5.324,49 €	5.021,91 € [1,77 € <sup>8</sup> ; 300,81 € <sup>9</sup> ]						
Certolizumab Pegol	4.692,40 €	4.425,92 € [1,77 € <sup>8</sup> ; 264,71 € <sup>9</sup> ]						
Etanercept	4.231,35 €	3.991,20 € [1,77 €°; 238,38 €°]						
Golimumab	5.403,50 €	5.096,41 € [1,77 €°; 305,32 €°]						
Infliximab	3649,77 € <sup>10</sup>	3.354,91 € [1,77 €°; 293,09 €°]						
Zweckmäßige Vergleichstherapie Patientengruppe c)								
Secukinumab	5.486,65 €	5.484,88 € [1,77 € <sup>8</sup> ; 0,00 € <sup>9</sup> ]						
Ustekinumab	5.110,75 €	4.820,38 € [1,77 € <sup>8</sup> ; 288,60 € <sup>9</sup> ]						

Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2018

17

<sup>&</sup>lt;sup>8</sup> Rabatt nach § 130 SGB V <sup>9</sup> Rabatt nach § 130a SGB V <sup>10</sup> Festbetrag

# 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 entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten 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, werden nicht abgebildet.

Für die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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)). 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, Certolizumab Pegol, Golimumab oder Infliximab eingeleitet wird. Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Ixekizumab nicht erforderlich. Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich<sup>11</sup>. 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									
entfällt									
Zweckmäßige Verg	leichstherapie								
Adalimumab	Quantitative Bestimmung								
Certolizumab Pegol	einer in-vitro Interferon- gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit								
Etanercept	Antigenen (mindestens								
Golimumab	ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für	1	58,00 €	58,00 €					
Infliximab	Mycobacterium								
Ustekinumab	tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)								
Adalimumab	Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1	16,19 €	16,19 €					

<sup>11 &</sup>quot;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
Certolizumab Pegol				
Etanercept				
Golimumab				
Infliximab				
Adalimumab	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
Certolizumab Pegol	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) <sup>12</sup>	1	5,50 €	5,50 €
Golimumab Infliximab	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
IIIIIXIIIIaD	HBV-DNA (GOP 32823) <sup>13</sup>	1	89,50 €	89,50 €

### Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: Rechtshängiger Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19. Januar 2018) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. 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 Verwürfe, 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.

-

<sup>12</sup> Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv.

<sup>&</sup>lt;sup>13</sup> Abrechnung der GOP 32823 vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und/oder Nukleinsäureanaloga möglich.

#### 4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 9. Januar 2017, eingegangen am 9. Januar 2017, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. März 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 9. März 2017 statt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion durch die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) am 14. Dezember 2017 fand eine Überprüfung der durch den G-BA zum Zeitpunkt der Beratung auf der Grundlage des beantragten Anwendungsgebietes festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 20. März 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie erneut festgelegt.

Am 16. Februar 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ixekizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 20. Februar 2018 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 Ixekizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. Mai 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juni 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juni 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Juli 2018 statt.

Mit Schreiben vom 9. Juli 2018 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 26. Juli 2018 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 7. August 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. August 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

# Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. März 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	14. März 2018	Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Erteilung der Positive-Opinion
Unterausschuss Arzneimittel	20. März 2018	Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. Juli 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Juli 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	17. Juli 2018 31. Juli 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. August 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. August 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. August 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V Der Vorsitzende

Prof. Hecken

#### 5. 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 – Ixekizumab (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis)

Vom 16. August 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. August 2018 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 2. August 2018 (BAnz AT 24.08.2018 B5), wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ixekizumab gemäß dem Beschluss vom 17. August 2017 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

#### **Ixekizumab**

Beschluss vom: 16. August 2018 In Kraft getreten am: 16. August 2018

BAnz AT 03.09.2018 B3

# Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. Januar 2018):

Taltz, allein oder in Kombination mit Methotrexat, ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

- 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
- a) <u>Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die für eine andere klassische DMARD-Therapie außer Methotrexat infrage kommen:</u>

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Leflunomid

# Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) <u>Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die bDMARD-naiv sind und für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist:</u>

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

 ein TNF-alpha-Hemmer (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) ggf. in Kombination mit Methotrexat

#### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Adalimumab:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

c) <u>Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika</u> (bDMARDs) angesprochen oder diese nicht vertragen haben:

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

 der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Secukinumab oder Ustekinumab) ggf. in Kombination mit Methotrexat

# Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

#### Studienergebnisse nach Endpunkten:

# a) <u>Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die für eine andere klassische DMARD-Therapie außer Methotrexat infrage kommen:</u>

Es liegen keine relevanten Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

# b) <u>Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die bDMARD-naiv sind und für die</u> eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist:

Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden und aktiv kontrollierten Studie RHAP:

Endpunktkategorie Endpunkt		Ixekizumab		Adalimumab			lxekizumab vs. Adalimumab		
			mit reignis n (%)	Nª		atienten mit reignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>		
Mortalität									
Gesamtmortalität			Es tr	aten k	kein	e Todesfä	älle auf.		
Morbidität									
minimale Krankheitsaktivität (MDA <sub>PASI</sub> ) <sup>c</sup>			8 (35,3)	F.G.	1	9 (33,9)	1,04 [0,62; 1,75]; 0,921		
Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI Verbesserung ≥ 0,35)	51	2	4 (47,1)	56	2	7 (48,2)	0,98 [0,66; 1,45]; 0,947		
Hautsymptomatik <sup>d</sup>									
Remission (PASI 100) <sup>e</sup>		2	1 (41,2)		1.	2 (21,4)	1,92 [1,06; 3,50]; 0,029		
PASI 90	51	2	6 (51,0)	56	1	4 (25,0)	2,04 [1,20; 3,46]; 0,006		
PASI 75		2	8 (54,9)		20 (35,7)		1,54 [1,00; 2,36]; 0,051		
	lxe		umab N	Adalimumab N			lxekizumab vs. Adalimumab		
	Werte Studien- beginn MW (SD)		Änderung Studien- ende MW (SE) <sup>f</sup>	Wer Studi begin	en- nn	Änderung Studien- ende MW (SE) <sup>f</sup>	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>f</sup>		
Enthesitis (LEI) <sup>g,h</sup>	1,4 (1,6		-0,90 (0,20)	1,5 (1,9		-0,30 (0,20)	-0,60 [-1,08; -0,12]; 0,014		
Daktylitis (LDI-B) <sup>i,h</sup>	23, (57,0		-17,18 (0,54)	14, (43,1		-17,61 (0,55)	-0,43 [-0,84; 1,71]; 0,502		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) <sup>i,j</sup>	58,4 (20,3		10,67 (3,14)	58,20 (19,48)		11,86 (3,13)	-1,19 [-8,85; 6,47]; 0,759		
Gelenkschmerz	53,3	31	-28,92	57,3	31	-28,16	-0,76 [-9,35; 7,84];		

	lxekizu N			Adalimumab N			lxekizumab vs. Adalimumab
	Wert Studio begin MW (S	en- nn	Änderung Studien- ende MW (SE) <sup>f</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)		Änderung Studien- ende MW (SE) <sup>f</sup>	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>f</sup>
(PAP VAS) <sup>i,h</sup>	(20,7	'3)	(3,42)	(20,3	33)	(3,37)	0,861
Patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (PatGA VAS) <sup>i,h</sup>	57,45 (21,40)		-35,64 (3,29)	58,76 (20,19)		-30,50 (3,25)	5,15 [-13,32; 3,03]; 0,214
Fatigue (Fatigue Severity NRS) <sup>i,h</sup>	5,53 (2,39		-1,71 (0,33)	5,1 (2,6		-1,25 (0,33)	-0,46 [-1,27; 0,35]; 0,263
Krankheitsaktivität Spondylitis Ankylosans (BASDAI) <sup>i,h</sup>	5,4 (1,8		-2,30 (0,31)	5,2 (2,1		-1,89 (0,30)	-0,41 [-1,16; 0,33]; 0,274
Anzahl druckschmerzhafter Gelenke <sup>g,h</sup>	19,0 (13,1		-12,88 (1,39)	17,5 (12,8		-10,57 (1,34)	-2,31 [-5,76; 1,13]; 0,184
Anzahl geschwollener Gelenke <sup>g,h</sup>	10,6 (7,9		-6,99 (0,72)	9,30 (6,48)		-5,89 (0,70)	-1,10 [-2,90; 0,69]; 0,225
	Ixekizumab		Adalimumab			lxekizumab vs. Adalimumab	
	Nª		atienten mit reignis n (%)	N <sup>a</sup> Patienten mit Ereignis n (%)		mit reignis	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
Gesundheitsbezogene Lebens	qualit	ät					
DLQI (0 oder 1)	51	3	2 (62,7)	56 30		0 (53,6)	1,17 [0,85; 1,62]; 0,365
	lxe	kiz N	umab N <sup>i</sup>			lxekizumab vs. Adalimumab	
	Studien- beginn		Änderung Studien- ende MW (SE) <sup>f</sup>	Wer Studi begi MW (	en- nn	Änderung Studien- ende MW (SE) <sup>f</sup>	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>f</sup>
SF-36 PCS <sup>j</sup>	33,0 (10,02)		7,40 (1,32)	34, (9,3		5,67 (1,31)	1,73 [-1,43; 4,89]; 0,281
allgemeine Gesundheitswahrnehmung	14,2 (3,38)		2,02 (0,50)	14, (3,7		2,34 (0,50)	-0,32 [-1,51; 0,87]; 0,593
körperliche Funktionsfähigkeit	18,9 (4,8)		3,73 (0,67)	19, (5,2		2,37 (0,66)	1,35 [-0,26; 2,96]; 0,099
körperliche Rollenfunktion	11,	3	3,20	11,	4	2,46	0,74 [-0,61; 2,09];

	Ixekizumab N <sup>i</sup>		Adalimumab N <sup>i</sup>			lxekizumab vs. Adalimumab	
	Wer Studi begii MW (	en- nn	Änderung Studien- ende MW (SE) <sup>f</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)		Änderung Studien- ende MW (SE) <sup>f</sup>	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>f</sup>
	(4,2	7)	(0,56)	(3,9	7)	(0,56)	0,278
körperliche Schmerzen	6,0 (1,9		2,02 (0,33)	6, <i>1</i> (1,8		1,74 (0,33)	0,28 [-0,53; 1,09]; 0,495
SF-36 MCS <sup>j</sup>	47, (12,2		5,56 (1,25)	46, (11,2		5,92 (1,24)	-0,35 [-3,33; 2,63]; 0,816
emotionale Rollenfunktion	11, (2,6		1,62 (0,27)	11, (2,8		1,61 (0,27)	0,01 [-0,63; 0,65]; 0,975
psychisches Wohlbefinden	18,0 (4,44)		2,37 (0,49)	17, (4,1		2,17 (0,49)	0,19 [-0,98; 1,37]; 0,747
soziale Funktionsfähigkeit	7,4 (2,01)		1,38 (0,22)	7,2 (2,10)		1,33 (0,22)	0,05 [-0,47; 0,56]; 0,857
Vitalität	10,8 (3,45)		1,95 (0,55)	10,7 (3,58)		1,79 (0,54)	0,16 [-1,17; 1,49] 0,814
	lxe	ekiz	umab	Adalimumab		numab	lxekizumab vs. Adalimumab
	Nª		atienten mit reignis n (%)	N <sup>a</sup> Patienten mit Ereignis n (%)		mit reignis	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
Nebenwirkungen		ı		ı	ı		
UEs		3	5 (68,6)		3	6 (64,3)	-
SUEs			4 (7,8)			4 (7,1)	1,10 [0,29; 4,16]; 0,947
Abbruch wegen UEs	51		1 (2,0)	56	0 (0,0)		3,29 [0,14; 78,96] <sup>k</sup> ; 0,359
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			17 (33,3)		6	6 (10,7)	3,11 [1,33; 7,28]; 0,004
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		1	2 (23,5)		1	3 (23,2)	1,01 [0,51; 2,01]; > 0,999

a: In Auswertungen für Endpunkte der Kategorie Morbidität wurden Patienten mit fehlenden Werten als Nichtansprecher ersetzt. Der Anteil ersetzter Werte ist unbekannt.

b: Eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode).

lxekizumab		Ada	alimumab	lxekizumab vs. Adalimumab
<b>N</b> <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>

- c: Für die Einstufung als MDA<sub>PASI</sub> Ansprecher müssen mindestens fünf der folgenden Kriterien erfüllt sein:
  - TJC (68) ≤ 1
  - SJC (66) ≤ 1
  - PASI Score ≤ 1 oder BSA ≤ 3 %
  - PAP VAS Score ≤ 15 mm
  - PatGA VAS Score ≤ 20 mm
  - HAQ-DI Score ≤ 0.5
  - LEI Score ≤ 1
- d: In Auswertungen für Endpunkte zu Hautsymptomatik wurden Patienten mit fehlenden Werten als Nichtansprecher ersetzt. Die Werte von Patienten, die in Woche 16 für eine Notfallmedikation infrage kamen, wurden ebenfalls als Nichtansprecher ersetzt.
- e: Der gesamte Anteil ersetzter Werte beträgt 31,4 % im Ixekizumab-Arm und 16,1 % im Adalimumab-Arm. Der Anteil ersetzter Werte aufgrund der infrage kommenden Gabe der Notfallmedikation beträgt 7,8 % im Ixekizumab-Arm und 8,9 % im Adalimumab-Arm.
- f: Änderungen zum Studienende im Vergleich zum Studienanfang und Mittelwertdifferenzen aus MMRM-Auswertung der ITT-Population. Das Modell enthielt Terme für Behandlung, Visite, geografische Region und csDMARD-Erfahrung, den Baseline Wert als Kovariate sowie die Interaktion von Visite mit Behandlung.
- g: Für Patienten, die in Woche 16 für eine Notfallmedikation infrage kamen, wurden Werte ab Woche 16 als fehlend angenommen.
- h: Negative Änderungen bedeuten Verbesserung; eine negative Mittelwertdifferenz bedeutet einen Vorteil für Ixekizumab.
- i: Es liegen keine Angaben dazu vor, wie viele Patienten in die jeweilige Auswertung eingegangen sind. Es kann jedoch geschlossen werden, dass der Anteil der Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden, pro Behandlungsarm jeweils unter 15 % liegt.
- j: Positive Änderung im Studienverlauf bedeutet Verbesserung; eine positive Mittelwertdifferenz bedeutet ein Vorteil für die Testintervention.
- k: Da im Adalimumab-Arm kein Ereignis aufgetreten ist, wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 verwendet (Addition vom Wert 0,5 zu jeder Zellhäufigkeit).

BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BSA: betroffene Körperoberfläche (Body Surface Area); csDMARD: konventionelles synthetisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LDI-B: Leeds Dactylitis Index – Basic; LEI: Leeds Enthesitis Index; MCS: Summenscore psychische Gesundheit; MD: Mittelwertdifferenz; MDA: Minimal Disease Activity; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; NRS: Numeric Rating Scale; PAP: Patient Assessment of Pain; PASI: Psoriasis Area Severity Index; PatGA: Patient's Global Assessment of Disease Activity; PCS: Summenscore körperliche Gesundheit; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

c) <u>Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARDs) angesprochen oder diese nicht vertragen haben:</u>

Es liegen keine relevanten Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

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

Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die bDMARD-naiv sind:

ca. 20.100 Patienten

<u>Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika</u> (bDMARDs) angesprochen oder diese nicht vertragen haben:

ca. 9.000 Patienten

#### 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 Taltz<sup>®</sup> (Wirkstoff: Ixekizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. Juli 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de\_DE/document\_library/EPAR\_-Product\_Information/human/003943/WC500205804.pdf

Bei Patienten, die nach 16 bis 20 Wochen auf die Behandlung nicht angesprochen haben, sollte ein Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden. Bei einigen Patienten mit anfänglich partiellem Ansprechen kann sich das Ansprechen bei Fortsetzung der Behandlung über einen Zeitraum von 20 Wochen hinaus verbessern.

# 4. Therapiekosten

# Jahrestherapiekosten:

# a) <u>Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die für eine andere klassische DMARD-Therapie außer Methotrexat infrage kommen:</u>

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ixekizumab	18.086,90 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Leflunomid	1.031,27 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. 07. 2018)

# b) <u>Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die bDMARD-naiv sind und für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist:</u>

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ixekizumab	18.086,90 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab	21.761,61 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,59 €
Gesamt	21.942,20 €
Certolizumab Pegol	19.178,99 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,59 €
Gesamt	19.359,58 €
Etanercept	17.295,20 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74,19 €
Gesamt	17.369,39 €
Golimumab	20.385,64 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,59 €
Gesamt	20.566,23 €
Infliximab	17.445,53 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,59 €
Gesamt	17.626,12 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. 07. 2018)

c) <u>Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARDs) angesprochen oder diese nicht vertragen haben:</u>

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient					
Zu bewertendes Arzneimittel:						
Ixekizumab	18.086,90 €					
Zweckmäßige Vergleichstherapie:						
Adalimumab	21.761,61 €					
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,59 €					
Gesamt	21.942,20 €					
Certolizumab Pegol	19.178,99 €					
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,59 €					
Gesamt	19.359,58 €					
Etanercept	17.295,20 €					
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74,19 €					
Gesamt	17.369,39 €					
Golimumab	20.385,64 €					
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,59 €					
Gesamt	20.566,23 €					
Infliximab	17.445,53 €					
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,59 €					
Gesamt	17.626,12 €					
Secukinumab	10.969,76 – 21.939,52 €					
Ustekinumab	20.888,31 €					
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	58,00 €					
Gesamt	20.946,31 €					

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. 07. 2018)

# **Sonstige GKV-Leistungen:**

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertende	s Arzneimittel			
entfällt				
Zweckmäßige \	√ergleichstherapie für Patientenpopu	lation b) und	c)	
Infliximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	6,5	461,50 €

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 16. August 2018 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter <a href="https://www.g-ba.de">www.g-ba.de</a> veröffentlicht.

Berlin, den 16. August 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V Der Vorsitzende

Prof. Hecken

- 6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger
- 6.1 Anhang



Veröffentlicht am Montag, 3. September 2018 BAnz AT 03.09.2018 B3 Seite 1 von 6

### 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)
Ixekizumab

(neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis)

Vom 16. August 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. August 2018 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 2. August 2018 (BAnz AT 24.08.2018 B5), wie folgt zu ändern:

1.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ixekizumab gemäß dem Beschluss vom 17. August 2017 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

#### lxekizumab

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. Januar 2018):

Taitz, allein oder in Kombination mit Methotrexat, ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

- 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
  - a) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die für eine andere klassische DMARD-Therapie außer Methotrexat infrage kommen:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Leflunomid

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

 b) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die bDMARD-naiv sind und für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

 ein TNF-alpha-Hemmer (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab), gegebenenfalls in Kombination mit Methotrexat

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Adalimumab:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

c) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARDs) angesprochen oder diese nicht vertragen haben:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

 der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Secukinumab oder Ustekinumab), gegebenenfalls in Kombination mit Methotrexat

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Einweis auf Infoseite



Veröffentlicht am Montag, 3. September 2018 BAnz AT 03.09.2018 B3 Seite 2 von 6

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

- a) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die für eine andere klassische DMARD-Therapie außer Methotrexat infrage kommen:
  - Es liegen keine relevanten Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.
- b) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die bDMARD-naiv sind und für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist:

Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden und aktiv kontrollierten Studie RHAP:

	Ixekizumab		Adalimumab			lxekizumab vs. Adalimumab	
Endpunktkategorie Endpunkt	Na	Patienten mit Na Ereignis n (%)		Na	Patienten mit Ereignis n (%)		RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
Mortalität							
Gesamtmortalität		Es traten keine Todesfälle auf.				ıf.,	
Morbidität							
minimale Krankheitsaktivität (MDA <sub>PASI</sub> ) <sup>c</sup>	-	18 (35,3) 51 24 (47,1)		19 (33,9) 27 (48,2)		19 (33,9)	1,04 [0,62; 1,75]; 0,921
Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI Verbesserung ≥ 0,35)	51					27 (48,2)	0,98 [0,66; 1,45]; 0,947
Hautsymptomatik <sup>d</sup>							
Remission (PASI 100) <sup>e</sup>		21 (41,2) 51 26 (51,0)			12 (21,4)		1,92 [1,06; 3,50]; 0,029
PASI 90	51			56		14 (25,0)	2,04 [1,20; 3,46]; 0,006
PASI 75	28 (54,9)				20 (35,7)	1,54 [1,00; 2,36]; 0,051	
	Ixekizuma N					numab N	lxekizumab vs. Adalimumab
	Werte Studier begin MW (S	n- n	Änderung Studienende MW (SE)	Wer Studi begii MW (3	en- nn	Änderung Studienende MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>1</sup>
Enthesitis (LEI) <sup>g, h</sup>	1,4 (1,68)		-0,90 (0,20)	1,5 (1,90)		-0,30 (0,20)	-0,60 [-1,08; -0,12] 0,014
Daktylitis (LDI-B) <sup>i, h</sup>	23,5 (57,01)		-17,18 (0,54)	14,8 (43,10)		-17,61 (0,55)	-0,43 [-0,84; 1,71]; 0,502
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) <sup>I, I</sup>	58,42 (20,38)		10,67 (3,14)	58,20 (19,48)		11,86 (3,13)	-1,19 [-8,85; 6,47]; 0,759
Gelenkschmerz (PAP VAS) <sup>I, h</sup>	53,31 (20,73)		-28,92 (3,42)	57,31 (20,33)		-28,16 (3,37)	-0,76 [-9,35; 7,84]; 0,861
Patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (PatGA VAS) <sup>I, h</sup>	57,45 (21,40)		-35,64 (3,29)	58,76 (20,19)		-30,50 (3,25)	5,15 [-13,32; 3,03]; 0,214
Fatigue (Fatigue Severity NRS) <sup>I, h</sup>	5,53 (2,39)		-1,71 (0,33)	5,11 (2,64)		-1,25 (0,33)	-0,46 [-1,27; 0,35]; 0,263
Krankheitsaktivität Spondylitis Ankylosans (BASDAl) <sup>i, h</sup>	5,41 (1,	81)	-2,30 (0,31)	5,29 (2,15)		-1,89 (0,30)	-0,41 [-1,16; 0,33]; 0,274
Anzahl druckschmerzhafter Ge- lenke <sup>g, h</sup>	19,00 (13,10		-12,88 (1,39)	17,54 (12,88)		-10,57 (1,34)	-2,31 [-5,76; 1,13]; 0,184
Anzahl geschwollener Gelenke <sup>g. h</sup>	10,61 (7	,97)	-6,99 (0,72)	9,30 (6	5,48)	-5,89 (0,70)	-1,10 [-2,90; 0,69]; 0,225

Veröffentlicht am Montag, 3. September 2018 BAnz AT 03.09.2018 B3 Seite 3 von 6

	Ixekizumab			Adalin	numab	lxekizumab vs. Adalimumab	
	Na	Patienten mit N <sup>a</sup> Ereignis n (%)		Na	Patienten mit Ereignis n (%)		RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
Gesundheitsbezogene Lebensq	ualität						
DLQI (0 oder 1)	51 32 (62,7)		56 30 (53,6)		30 (53,6)	1,17 [0,85; 1,62]; 0,365	
	_	Ivakis	umah		Adalin	numah I	lxekizumab
		Ixekizymab N			Adalimumab N		vs. Adalimumab
	Wer Studi begi MW (	en- nn	Änderung Studienende MW (SE)	Wer Studi begi MW (	en-	Änderung Studienende MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>*</sup>
SF-36 PCS <sup>I</sup>	33,0 (1	0,02)	7,40 (1,32)		9,37)	5,67 (1,31)	1,73 [–1,43; 4,89]; 0,281
allgemeine Gesundheitswahr- nehmung	14,2 (3,38)		2,02 (0,50)	14,1 (3,74)		2,34 (0,50)	-0,32 [-1,51; 0,87] 0,593
körperliche Funktionsfähigkeit	18,5 (4	1,88)	3,73 (0,67)	19,6 (5,26)		2,37 (0,66)	1,35 [-0,26; 2,96]; 0,099
körperliche Rollenfunktion	11,3 (4	1,27)	3,20 (0,56)	11,4 (3,97)		2,46 (0,56)	0,74 [-0,61; 2,09]; 0,278
körperliche Schmerzen	6,0 (1	,94)	2,02 (0,33)	6,1 (1,83)		1,74 (0,33)	0,28 [-0,53; 1,09]; 0,495
SF-36 MCS <sup>I</sup>	47,7 (12,28)		5,56 (1,25)	46,5 (11,25)		5,92 (1,24)	-0,35 [-3,33; 2,63] 0,816
emotionale Rollenfunktion	11,9 (2,64)		1,62 (0,27)	11,8 (2,86)		1,61 (0,27)	0,01 [-0,63; 0,65]; 0,975
psychisches Wohlbefinden	18,0 (4,44)		2,37 (0,49)	17,9 (4,16)		2,17 (0,49)	0,19 [-0,98; 1,37]; 0,747
soziale Funktionsfähigkeit	7,4 (2,01)		1,38 (0,22)	7,2 (2,10)		1,33 (0,22)	0,05 [-0,47; 0,56]; 0,857
Vitalität	10,8 (3	10,8 (3,45) 1,95 (0,55)		10,7 (3,58) 1,79 (0,54)		1,79 (0,54)	0,16 [-1,17; 1,49]; 0,814
		Ixekizumab Patienten mit Na Ereignis n (%)		Adalimumab			lxekizumab vs. Adalimumab
	Na			Na		atienten mit eignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>b</sup>
Nebenwirkungen							
UEs		1	35 (68,6)		36 (64,3)		-
SUEs		4 (7,8) 1 (2,0) 17 (33,3) 12 (23,5)			4 (7,1)		1,10 [0,29; 4,16]; 0,947
Abbruch wegen UEs	51			56	0 (0,0)		3,29 [0,14; 78,96] <sup>k</sup> 0,359
allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabrei- chungsort				6 (10,7)		6 (10,7)	3,11 [1,33; 7,28]; 0,004
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						13 (23,2)	1,01 [0,51; 2,01]; > 0,999

a In Auswertungen für Endpunkte der Kategorie Morbidität wurden Patienten mit fehlenden Werten als Nichtansprecher ersetzt. Der Anteil ersetzter Werte ist unbekannt.

b Eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode).



Veröffentlicht am Montag, 3. September 2018 BAnz AT 03.09.2018 B3 Seite 4 von 6

- c Für die Einstufung als MDA<sub>PASI</sub> Ansprecher müssen mindestens fünf der folgenden Kriterien erfüllt sein:
  - TJC (68) ≤ 1
  - SJC (66) ≤ 1
  - PASI Score ≤ 1 oder BSA ≤ 3 %
  - PAP VAS Score ≤ 15 mm
  - PatGA VAS Score ≤ 20 mm
  - HAQ-DI Score ≤ 0.5
  - LELScore ≤ 1
- d In Auswertungen für Endpunkte zu Hautsymptomatik wurden Patienten mit fehlenden Werten als Nichtansprecher ersetzt. Die Werte von Patienten, die in Woche 16 für eine Notfallmedikation infrage kamen, wurden ebenfalls als Nichtansprecher ersetzt.
- e Der gesamte Anteil ersetzter Werte beträgt 31,4 % im Ixekizumab-Arm und 16,1 % im Adalimumab-Arm. Der Anteil ersetzter Werte aufgrund der infrage kommenden Gabe der Notfallmedikation beträgt 7,8 % im Ixekizumab-Arm und 8,9 % im Adalimumab-Arm.
- f Änderungen zum Studienende im Vergleich zum Studienanfang und Mittelwertdifferenzen aus MMRM-Auswertung der ITT-Population. Das Modell enthielt Terme für Behandlung, Visite, geografische Region und csDMARD-Erfahrung, den Baseline Wert als Kovariate sowie die Interaktion von Visite mit Behandlung.
- g Für Patienten, die in Woche 16 für eine Notfallmedikation infrage kamen, wurden Werte ab Woche 16 als fehlend angenommen
- h Negative Änderungen bedeuten Verbesserung; eine negative Mittelwertdifferenz bedeutet einen Vorteil für Ixekizumab.
- i Es liegen keine Angaben dazu vor, wie viele Patienten in die jeweilige Auswertung eingegangen sind. Es kann jedoch geschlossen werden, dass der Anteil der Patienten, die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden, pro Behandlungsarm jeweils unter 15 % liegt.
- j Positive Änderung im Studienverlauf bedeutet Verbesserung; eine positive Mittelwertdifferenz bedeutet ein Vorteil für die Testintervention
- k Da im Adalimumab-Arm kein Ereignis aufgetreten ist, wurde bei der Berechnung von Effekt und KI der Korrekturfaktor 0,5 verwendet (Addition vom Wert 0,5 zu jeder Zellhäufigkeit).

verwendet (Addition vom Wert 0,5 zu jeder Zellhäufigkeit).

BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BSA: betroffene Körperoberfläche (Body Surface Area); csDMARD: konventionelles synthetisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LDI-B: Leeds Dactylitis Index – Basic; LEI: Leeds Enthesitis Index; MCS: Summenscore psychische Gesundheit; MD: Mittelwertdifferenz; MDA: Minimal Disease Activity; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; NRS: Numeric Rating Scale; PAP: Patient Assessment of Pain; PASI: Psoriasis Area Severity Index; PatGA: Patient's Global Assessment of Disease Activity; PGS: Summenscore körperliche Gesundheit; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Short Form-36 Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

c) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARDs) angesprochen oder diese nicht vertragen haben:

Es liegen keine relevanten Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

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

Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die bDMARD-naiv sind:

ca. 20 100 Patienter

Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARDs) angesprochen oder diese nicht vertragen haben:

ca. 9 000 Patienten

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 Taltz<sup>®</sup> (Wirkstoff: Ixekizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. Juli 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de\_DE/document\_library/EPAR\_-\_Product\_Information/human/003943/WC500205804.pdf

Bei Patienten, die nach 16 bis 20 Wochen auf die Behandlung nicht angesprochen haben, sollte ein Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden. Bei einigen Patienten mit anfänglich partiellem Ansprechen kann sich das Ansprechen bei Fortsetzung der Behandlung über einen Zeitraum von 20 Wochen hinaus verbessern.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

 a) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die f
ür eine andere klassische DMARD-Therapie außer Methotrexat infrage kommen:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient				
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Ixekizumab	18 086,90 €				



## Bekanntmachung

Veröffentlicht am Montag, 3. September 2018 BAnz AT 03.09.2018 B3 Seite 5 von 6

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient	
Zweckmäßige Vergleichstherapie:		
Leflunomid	1 031,27 €	

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2018)

b) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die bDMARD-naiv sind und für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient		
Zu bewertendes Arzneimittel:			
Ixekizumab	18 086,90 €		
Zweckmäßige Vergleichstherapie:			
Adalimumab	21 761,61 €		
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,59 €		
Gesamt	21 942,20 €		
Certolizumab Pegol	19 178,99 €		
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,59 €		
Gesamt	19 359,58 €		
Etanercept	17 295,20 €		
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74,19 €		
Gesamt	17 369,39 €		
Golimumab	20 385,64 €		
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,59 €		
Gesamt	20 566,23 €		
Infliximab	17 445,53 €		
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,59 €		
Gesamt	17 626,12 €		

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2018)

c) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARDs) angesprochen oder diese nicht vertragen haben:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient	
Zu bewertendes Arzneimittel:		
Ixekizumab	18 086,90 €	
Zweckmäßige Vergleichstherapie:		
Adalimumab	21 761,61 €	
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,59 €	
Gesamt	21 942,20 €	
Certolizumab Pegol	19 178,99 €	
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,59 €	
Gesamt	19 359,58 €	
Etanercept	17 295,20 €	
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74,19 €	
Gesamt	17 369,39 €	
Golimumab	20 385,64 €	
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,59 €	



## Bekanntmachung

Veröffentlicht am Montag, 3. September 2018 BAnz AT 03.09.2018 B3 Seite 6 von 6

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient	
Gesamt	20 566,23 €	
Infliximab	17 445,53 €	
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,59 €	
Gesamt	17 626,12 €	
Secukinumab	10 969,76 – 21 939,52 €	
Ustekinumab	20 888,31 €	
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	58,00 €	
Gesamt	20 946,31 €	

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2018)

#### Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Ara	neimittel			
entfällt				
Zweckmäßige Vergl	eichstherapie für Patientenpopulation b) und c	)		
Infliximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	6,5	461,50 €

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 16. August 2018 in Kraft.

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

Berlin, den 16. August 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V

> Der Vorsitzende Prof. Hecken

#### B. Bewertungsverfahren

#### 1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 16. Februar 2018 ein Dossier zum Wirkstoff Ixekizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Juni 2018 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 27. Juli 2018 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 Ärztegesellschaften 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

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ixekizumab (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis) - Gemeinsamer Bundesa@sitchtusen 4 Sie sind hier:

- Startseite /
- Informationsarchiv /
- (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ixekizumab (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis)



Nutzenbewertung

zur Übersicht

# Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ixekizumab (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis)

#### Steckbrief

- Wirkstoff: Ixekizumab
   Handelsname: Taltz®
- Therapeutisches Gebiet: Psoriasis-Arthritis (Hauterkrankungen)
- Pharmazeutischer Unternehmer: Lilly Deutschland GmbH

#### Fristen

- Beginn des Verfahrens: 01.03.2018
- Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens: 01.06.2018
- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.06.2018
- Beschlussfassung: Mitte August 2018
- Verfahrensstatus: Stellungnahmeverfahren eröffnet

#### Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

#### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2018-03-01-D-343)

- Modul 1 (216,1 kB, PDF)
  - $(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2314/2018-02-16\_Modul1\_Ixekizumab.pdf)\\$
- Modul 2 (373,3 kB, PDF)
  - (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2315/2018-02-16\_Modul2\_Ixekizumab.pdf)
- Modul 3 (889,5 kB, PDF)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2316/2018-02-16\_Modul3A\_Ixekizumab.pdf)

https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/350/

01.06.2018

Modul 4 (2,3 MB, PDF)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2317/2018-02-16\_Modul4A\_Ixekizumab.pdf)

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (2,6 MB, PDF)

(https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2319/2018-03-01 Informationen-zVT Ixekizumab-D-343.pdf)

#### Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Ixekizumab (Taltz®)

Taltz, allein oder in Kombination mit Methotrexat, ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ixekizumab als Mono- oder Kombinationstherapie mit Methotrexat zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis (PsA),

- a) bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprachen oder diese nicht vertragen haben:
  - Alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (MTX oder Leflunomid als Mono- oder Kombinationstherapie)
- b) bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDS angezeigt ist:
  - ein TNF-alpha-Hemmer (Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) ggf. in Kombination mit Methotrexat.
- c) die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) ansprechen oder diese nicht vertragen haben, ist:
  - Der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) ggf. in Kombination mit Methotrexat.

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Stand der Information: März 2018

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

#### Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.06.2018 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG (581,0 kB, PDF)
 (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2318/2018-03-01\_Nutzenbewertung-IQWiG\_Ixekizumab-D-343.pdf)

#### Stellungnahmeverfahren

#### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/350/

01.06.2018

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.06.2018
- Mündliche Anhörung: 09.07.2018
   Bitte melden Sie sich bis zum 02.07.2018 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\_AnIIII\_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 Ärztegesellschaften 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 22.06.2018 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-%20lxekizumab%20-%202018-03-01-D-343) mit Betreffzeile

Stellungnahme - Ixekizumab - 2018-03-01-D-343). 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 09.07.2018 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.07.2018 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: Mitte August 2018). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

#### Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

 Verfahren vom 01.03.2017 (Verfahren abgeschlossen) (http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/279/)

https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/350/

01.06.2018

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ixekizumab (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis) - Gemeinsamer Bundesa@sitchesen 4 Inhalte drucken Letzte Änderungen (als RSS-Feed)

- Impressum
- Kontakt
- FAQ
- Sitemap
- Datenschutz

#### 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



#### **Gemeinsamer Bundesausschuss**

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 9.07.2018 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Stand: 29.06.2018

#### <u>Ablauf</u>

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

46

<sup>1</sup> Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

## 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Lilly Deutschland GmbH	22.06.2018
Bristol-Myers Squibb GmbH&Co. KGaA	13.06.2018
medac GmbH	18.06.2018
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	20.06.2018
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (DGRH)	21.06.2018
Novartis Pharma GmbH	21.06.2018
Janssen-Cilag GmbH	22.06.2018
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	22.06.2018
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	22.06.2018
Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)	22.06.2018

# 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	I GmbH	_		,		
Pfarr, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Kurzawa, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Kretschmer, Fr. Prof. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Schacht, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Bristol-Myers Sq	uibb GmbHa	&Co. KGaA		,		
Stern-Sträter, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Ebner, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
medac GmbH						
Bahr, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Boas, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Schymura, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (DGRH)						

Krüger, Hr. Prof.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Novartis Pharma	GmbH					
Dütting, Herr Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Mann, Herr Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Janssen-Cilag G	mbH					
Hartmann, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Frosien, Hr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Melchior, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Rasch, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

## 5.1 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

Datum	22. Juni 2018
Stellungnahme zu	Ixekizumab (Taltz®)
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Allgemeine Anmerkungen	
Als pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller des Wirkstoffes Ixekizumab (Taltz <sup>®</sup> ) nimmt die Lilly Deutschland GmbH (fortan Lilly) zur Nutzenbewertung, publiziert im IQWiG-Bericht Nr. 631 [1] gem. 5. Kapitel § 19 Nr. 1 VerfO am 1. Juni 2018, sowie zu dem am 16. Februar 2018 eingereichten Nutzendossier Stellung.	
Hintergrund zur Indikation und zu den auf der Zusatznutzen- Bewertung basierenden Studien RHAP und RHBE	
<ul> <li>Ixekizumab, allein oder in Kombination mit Methotrexat, ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben [2].</li> </ul>	
<ul> <li>Die Frühe Nutzenbewertung von Ixekizumab für erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorherige Therapie mit DMARD (konventionelle systemische [cs]DMARD oder Apremilast) angesprochen haben und welche erstmalig für ein Biologikum in Frage kommen (<u>Teilanwendungsgebiet A1</u>), basiert auf einer randomisierten, kontrollierten Studie (RHAP Studie), die Ixekizumab mit Adalimumab (ZVT) vergleicht.</li> </ul>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul> <li>Patienten, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen [b]DMARD angesprochen haben (<u>Teilanwendungsgebiet A2</u>) sind durch die pivotale Phase 3 RHBE Studie abgebildet. Daten gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT konnten nicht vorgelegt werden; die Durchführung eines indirekten Vergleichs war nicht möglich.</li> </ul>	
Zusammenfassende Stellungnahme von Lilly zur IQWiG- Dossierbewertung	
Im IQWiG-Bericht wird im Zuge der Ableitung des Zusatznutzens angemerkt, dass die Aussage zum Zusatznutzen nur für Patienten ohne mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis möglich ist. Außerdem ließe sich für eine Gruppe von Patienten im Teilanwendungsgebiet A1, welche im laufenden Verfahren neu eingeführt wurde und durch das Fehlen ungünstiger Prognosefaktoren charakterisiert ist, ebenfalls keine Aussage zum Zusatznutzen treffen, da solche Patienten nicht in der RHAP Studie eingeschlossen waren.	
Nach Auffassung von Lilly ist eine Aufgliederung des ursprünglichen Teilanwendungsgebiets A1 nach ungünstigen Prognosefaktoren weder aus klinischen noch aus medizinisch-wissenschaftlichen Gründen gerechtfertigt: In der Psoriasis-Arthritis gilt aus klinischer Sicht die Aufteilung nach Prognosefaktoren als überholt und findet in der Praxis keine Anwendung. Auch die festgelegte ZVT Leflunomid für Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren findet keine relevante Entsprechung im klinischen Alltag. Aus medizinisch-wissenschaftlichen Gründen ist die differenzierte Betrachtung der Patienten nach Status der	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ungünstigen Prognosefaktoren für die Nutzenbewertung ungeeignet, da die Prognosefaktoren nicht evidenzbasiert gesichert sind und das Vorliegen einer <u>aktiven</u> Psoriasis-Arthritis ohnehin mit hoher Wahrscheinlichkeit mit dem Vorliegen mit mindestens einem ungünstigen Prognosefaktor einhergeht, d.h. kein zusätzlicher Erkenntnisgewinn durch die Aufteilung zu erwarten ist.	
Des Weiteren ist Lilly der Auffassung, dass ein PASI-Ansprechen im Sinne des Gesetzgebers und unter Berücksichtigung der Anforderungen des IQWiG an eine (patienten-)relevante Endpunkt-Definition als schwerwiegendes Symptom zu klassifizieren ist. Eine komplette Freiheit bzw. Heilung von dermatologischen Symptomen stellt eine relevante Verbesserung krankheitstypischer Symptome dieser chronischen, schwerwiegenden und behindernden Erkrankung dar. Weiterhin wird eine Nichtbetrachtung des PASI 75- und PASI 90-Ansprechens der Bedeutung, die diese Endpunkte nach Einschätzung der wissenschaftlichen Gemeinschaft haben, nicht gerecht. Zu dieser Einschätzung kam auch der G-BA im vorherigen Verfahren zur Nutzenbewertung von Ixekizumab in der Plaque-Psoriasis und erkannte das PASI 75- und PASI 90-Ansprechen als patientenrelevant an.	
Zusammenfassend ist nach Auffassung von Lilly für alle Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorherige Therapie mit DMARD angesprochen haben und welche erstmalig für ein Biologikum in Frage kommen, ein Zusatznutzen ableitbar, unabhängig vom Vorliegen ungünstiger Prognosefaktoren oder dem Schweregrad der Plaque-Psoriasis.	

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung
		(wird vom G-BA ausgefüllt)
Nachfolgend nimmt Lilly zu spezifischen Aspekten aus Dossierbewertung des IQWiG im Detail Stellung.	der der	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Zeile  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 3  Einführung eines neuen Teilanwendungsgebiets (Fragestellung 1) im Verlauf der Bewertung  Im Verlauf der Bewertung des Dossiers hat der G-BA die Fragestellungen und damit einhergehend die zweckmäßigen Vergleichstherapien (ZVT) für die Nutzenbewertung von Ixekizumab bei Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis angepasst. Der G-BA teilte das ursprüngliche Teilanwendungsgebiet A1 (erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die unzureichend auf eine vorherige Therapie mit DMARD angesprochen haben) in zwei Sub-Teilanwendungsgebiete auf, und zwar wurde die Aufteilung nach dem Vorliegen von ungünstigen Prognosefaktoren vorgenommen: i) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen (neue Fragestellung 1) und ii) bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit biologischen (b)DMARD angezeigt ist (neue Fragestellung 2). Für die neue Fragestellung 1 legte der G-BA die Anwendung eines alternativen konventionellen DMARD (Methotrexat oder Leflunomid als Mono- oder Kombinationstherapie) als ZVT fest. Die ZVT für die neue Fragestellung 2 entsprach der ZVT für das ursprüngliche Teilanwendungsgebiet A1 (also ein TNF-alpha-Hemmer [Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab] ggf. in Kombination mit Methotrexat).	Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt

	Tommor. Emy Boutoomana Ombri	
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Stellungnahme Lilly:  Lilly folgt der Änderung der Fragestellungen und ZVT durch den G-BA <u>nicht</u> ; die Gründe hierfür sind im Folgenden dargelegt: <u>Differenzierung der Patienten nach ungünstigen Prognosefaktoren entspricht nicht der klinischen Praxis</u> Die vom G-BA durchgeführte Anpassung der Fragestellung und der ZVT richtet sich nach den EULAR-Empfehlungen, welche eine Berücksichtigung von ungünstigen Prognosefaktoren bei konventionellen DMARD-erfahrenen Patienten für die Wahl der Folgetherapie diskutiert. Die ungünstigen Prognosefaktoren sind beschrieben als ≥ 5 befallene Gelenke, radiologischer Gelenkschaden, erhöhte Entzündungsparameter und extraartikuläre Manifestation, insbesondere Daktylitis [3]. Die in den EULAR-Empfehlungen genannten ungünstigen Prognosefaktoren der Psoriasis-Arthritis basieren auf einem Konsensus der EULAR Task Force aus dem Jahr 2015 und sind noch nicht ausreichend untersucht. Hier fehlt also – im Gegensatz zur Rheumatoiden Arthritis - die entsprechende Evidenz.	<ul> <li>b) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die bDMARD-naiv sind und für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist:</li> <li>– ein TNF-alpha-Hemmer (Adalimumab oder Certolizumab</li> </ul>
	Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass die ungünstigen Prognosefaktoren nach EULAR und die Kriterien, welche eine aktive Psoriasis-Arthritis definieren [3], zum größten Teil überlappend sind. So ist es rechnerisch eher unwahrscheinlich, dass ein Patient zwar eine aktive Psoriasis-Arthritis aufweist	c) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARDs) angesprochen oder diese nicht vertragen haben:  - der Wechsel auf ein anderes biologisches

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(Anforderung gemäß zulassungskonformer Anwendung von Ixekizumab), aber gleichzeitig keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen: Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis aber ohne ungünstige Prognosefaktoren dürfen definitionsgemäß weniger als 5 betroffene Gelenke haben sowie keine radiografisch feststellbaren Gelenkschäden, keine erhöhten Entzündungswerte und keine extraartikulären Manifestationen (wie z.B. psoriatische Haut- und Nagelbeteiligung, Enthesitis oder Daktylitis) aufweisen. Epidemiologische Studien zeigen allerdings, dass 90% der PsA Patienten eine Diagnose der Psoriasis aufweisen, bis zu 50% eine Enthesitis, ungefähr 40% eine Daktylitis und über 80% eine Nagelpsoriasis haben [4-6].  Zudem unterstützen Behandlungsempfehlungen anderer Fachgesellschaften diese Differenzierung nach Prognosefaktoren nicht. Das aktuelle Therapiekonzept ist <i>Treat-to-target</i> (d.h. Erreichen einer möglichst geringen Krankheitsaktivität) [7, 8].  Leflunomid ist als ZVT für die Behandlung der Psoriasis-Arthritis obsolet und kein relevanter Bestandteil des klinischen Versorgungsalltags  Legt man den Therapiealgorithmus nach EULAR zu Grunde, wird als erstes krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum der Einsatz von Methotrexat empfohlen. Erst wenn nach drei bis sechs Monaten kein ausreichendes Ansprechen oder eine Unverträglichkeit auftreten, wird der Wechsel auf oder die	krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Secukinumab oder Ustekinumab) ggf. in Kombination mit Methotrexat  Zu a) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die für eine andere klassische DMARD-Therapie außer Methotrexat infrage kommen:  Führt die alleinige Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika bzw. Glukokortikoiden zu keinem ausreichenden Therapieerfolg, wird gemäß Leitlinien zunächst die Anwendung von Methotrexat empfohlen. Patienten, die eine Therapie mit Methotrexat nicht vertragen, kommen für ein anderes klassisches DMARD infrage und werden in der Regel zunächst auf Leflunomid umgestellt.  Auf Grundlage der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion stehen Prognosefaktoren bei der Psoriasis-Arthritis nicht im Fokus der weiteren Therapieentscheidung. Somit trägt die erfolgte Änderung der Benennung dieser Patientengruppe den Argumenten der Stellungnehmer Rechnung.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Kombination mit Leflunomid angeraten [3]. Allerdings wird gemäß Therapiehinweis zu Leflunomid aus dem Jahr 2007 die Anwendung von Leflunomid in der Psoriasis-Arthritis kritisch gesehen: Patienten mit Psoriasis-Arthritis, die gleichzeitig Hautläsionen aufweisen, sollten primär mit Methotrexat (oder Ciclosporin) behandelt werden. Nur bei der kleinen Gruppe von Patienten, die keine begleitende Psoriasis haben, kann gemäß Therapiehinweis Leflunomid in Betracht kommen. Einschränkend wird hier allerdings auf die teils erhebliche Lebertoxizität und vermutete Teratogenität von Leflunomid hingewiesen [9]. D.h. für die überwiegende Mehrheit der Patienten ist die vorgeschlagene ZVT keine Behandlungsoption.	
	Konsistenz zwischen den Nutzenbewertungen von Ixekizumab und Secukinumab muss sichergestellt sein	
	Secukinumab, ein weiterer IL-17A neutralisierender Antikörper, ist wie Ixekizumab angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend gewesen ist [10]. Im Fall der Nutzenbewertung von Secukinumab wurde die Auslegung des Wortlauts des Labels allerdings an der Versorgungsrealität ausgerichtet, und dementsprechend wurde von einer Untergliederung nach Vorliegen von ungünstigen Prognosefaktoren abgesehen [11]. Im Sinne einer konsistenten Nutzenbewertung sollte nach Auffassung von Lilly also auch für die Festlegung der	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ZVT für Ixekizumab eine sachgerechte Auslegung des Indikationswortlauts stattfinden, und zwar in Analogie zu Secukinumab.	
	In diesem Zusammenhang ist gemäß Arzneimittel- Nutzenbewertungsverordnung, §6 Abs. (3) für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse die gleiche ZVT heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten [12].	
	Zusammenfassende Beurteilung	
	Zusammenfassend ist nach Auffassung von Lilly eine Aufgliederung der ursprünglichen Population A1 nach Prognosefaktoren weder aus klinischen noch aus medizinisch-wissenschaftlichen Gründen gerechtfertigt: Aus klinischer Sicht gilt die Aufteilung nach Prognosefaktoren als überholt und wird in der Praxis nicht umgesetzt. Auch die festgelegte ZVT Leflunomid findet keine Entsprechung im klinischen Alltag. Letztlich ist aus medizinischwissenschaftlichen Gründen die neue Fragestellung 1 (d.h. Patienten ohne ungünstige Prognosefaktoren) für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da die Prognosefaktoren nicht evidenzbasiert gesichert sind und das Vorliegen einer aktiven Psoriasis-Arthritis ohnehin mit hoher Wahrscheinlichkeit mit dem Vorliegen von ungünstigen Prognosefaktoren einhergeht, d.h. kein zusätzlicher Erkenntnisgewinn durch die Aufteilung zu erwarten ist.	
	Daher hat nach Auffassung von Lilly der ermittelte Zusatznutzen	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	von Ixekizumab gegenüber Adalimumab über beide Fragestellungen 1 und 2 bestand, trifft also für Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis sowohl mit als auch ohne ungünstige Prognosefaktoren zu.	
S. 5	Übertragbarkeit des Zusatznutzens auf Patienten mit assoziierter mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis  Im IQWiG-Bericht wird ausgeführt, dass nur die Auswertungen einer Teilpopulation vorlägen, die Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Plaque Psoriasis ausschließt. Weiter wird ausgeführt, dass der Zusatznutzen also nur für Patienten ohne assoziierte mittelschwere bis schwere Psoriasis (PASI ≤ 10 und BSA ≤ 10) abgeleitet werden könne. Für Patienten mit Psoriasis-Arthritis und mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis lägen keine Daten vor.	
	Stellungnahme Lilly:  Nach Auffassung von Lilly ist das vorteilhafte Zusatznutzenprofil von Patienten ohne auf Patienten mit assoziierter mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis übertragbar. Im Gegensatz zur Bewertung des IQWiG weist Lilly daraufhin, dass bereits mit der Einreichung des Dossiers entsprechende Daten in Modul 4A	Basis der Nutzenbewertung ist die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte randomisierte, doppelblinde und aktiv kontrollierte Studie RHAP. Die Nutzenbewertung basiert auf dem prädefinierten Datenschnitt der 24-Wochen-Analyse.  Für Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis und gleichzeitiger

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dargestellt wurden [13]:  Für Patienten mit assoziierter mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (definiert als PASI oder BSA > 10 zu Baseline) liegen Daten mit der Zulassungs-konformen, zweiwöchigen Ixekizumab Dosierung im IXE-Q2W Arm bis einschließlich Woche 12 vor.  Zusammengefasst ergab sich zu Woche 12 ein ähnliches Zusatznutzenprofil von Ixekizumab in der zweiwöchentlichen Dosierung (Q2W) für Patienten mit assoziierter mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis im Vergleich zum Zusatznutzenprofil von Ixekizumab in der vierwöchentlichen Dosierung (Q4W) für Patienten ohne assoziierte mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis in Woche 24, jeweils gegenüber Adalimumab [14].	mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis liegen keine verwertbaren Daten vor, da diese in der Studie über einen Zeitraum von 24 Wochen nicht zulassungskonform im Rahmen der Psoriasis-Arthritis-Therapie behandelt wurden. Auch wenn nicht davon ausgegangen werden kann, dass dieses Patientenkollektiv grundlegend von dem zu bewertenden Patientenkollektiv abweicht, ist die Aussagekraft der vorgelegten Ergebnisse mit Unsicherheiten behaftet.
S. 34	Einordung eines der Leitsymptome der PsA, der psoriatischen Plaques, als schwerwiegendes Symptom	
	Im IQWiG-Bericht wird das PASI-Ansprechen in die Zielgrößenkategorie "nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen)" eingeordnet. Begründet wird dies mit der Ausgangssituation der Patienten, insbesondere der Schwere und des Grads der Beeinträchtigung durch ihre Symptome zu Studienbeginn.	
	Stellungnahme Lilly:	

	Total Carlo	
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Wie im aktuellen IQWiG-Methodenpapier erläutert [15], leitet sich das Ausmaß des Zusatznutzens aus § 5 Abs. 4 Satz 1 der AM-NutzenV her [12]. Hierbei nennt der Gesetzgeber beispielhaft besonders zu berücksichtigende Kriterien als Orientierung für die Darlegung und Bewertung. Gemäß IQWiG bedarf der dort genannte Begriff der Heilung grundsätzlich einer Operationalisierung, die sich regelhaft auf Kriterien stützt, die sich auch in den Endpunkten Mortalität und Morbidität abbilden lassen.	Die Aussagekraft der Vorteile im PASI 100 und PASI 90 lässt sich nur schwer beurteilen, da bei der Analyse ausschließlich Patienten mit einer leichten Plaque-Psoriasis berücksichtigt wurden und damit explizit für den Endpunkt der Hautsymptomatik keine repräsentative Auswahl des Patientenkollektivs vorlag.
	Die psoriatischen Plaques sind eines der Leitsymptome der PsA. Der Goldstandard zur Messung der psoriatischen Plaques stellt der PASI dar, weil er deren Ausmaß umfassend (komplette Körperoberfläche inkl. Kopfhaut und Genitalbereich) und mehrdimensional (Rötung, Dicke und Schuppung der psoriatischen Plaques) erfasst. Die im Dossier gewählte Operationalisierung PASI 100-Ansprechen entspricht einer 100%igen Verbesserung der psoriatischen Plaques bzw. einer kompletten Ausheilung der dermatologischen Symptome.	
	Weiterhin fordert das IQWiG die jeweilige konkrete Operationalisierung daraufhin zu prüfen, ob sie einer relevanten Verbesserung der Mortalität bzw. schwerwiegender Ereignisse gleichkommt, da der Begriff Heilung in der AM-NutzenV ausschließlich mit einem erheblichen Zusatznutzen verknüpft wird. Als Beispiel führt das IQWiG die Verkürzung der Symptomdauer, z.B. bei banalen Infektionskrankheiten an, die in diesem Sinne nicht	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	als Heilung angesehen wird.  In der aktuellen WHO-Resolution wird die Psoriasis als "schmerzhafte, entstellende und behindernde Erkrankung" ("painful, disfiguring, and disabling disease") in die Gruppe der schwerwiegenden nicht-ansteckenden Erkrankungen ("serious noncommunable diseases") neben beispielsweise Krebs und Diabetes eingeordnet [16]. Sie ist im Gegensatz zu einer banalen Infektionskrankheit nicht von vorübergehender Dauer, sondern chronisch.	
	Eine komplette Freiheit von diesen dermatologischen Symptomen stellt daher nach Auffassung von Lilly eine relevante Verbesserung schwerwiegender Symptome dar, und rechtfertigt die Einordnung des PASI-Ansprechens in die Kategorie der schwerwiegenden Symptome.	
S. 53	Nichtberücksichtigung von PASI 75 und PASI 90	
	Im IQWiG-Bericht wurden die Daten zu den Endpunkten PASI 75 und PASI 90 in der Nutzenbewertung nur ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.	
	Die Nichtberücksichtigung des PASI 75 und des PASI 90 begründet das IQWiG mit der Unsicherheit der Interpretierbarkeit dieser Endpunkte im Hinblick auf die Bedeutung dieser Symptomverringerungen für die Patienten bzw. im Hinblick auf die tatsächliche	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Belastung für die Patienten durch die verbleibenden Symptome.  Stellungnahme Lilly:  Die Nichtbetrachtung des PASI 75 bzw. PASI 90 wird der Bedeutung, die diese Endpunkte nach Einschätzung der wissenschaftlichen Gemeinschaft haben, nicht gerecht.  Eine Verbesserung des PASI gegenüber Baseline um ≥ 75% (PASI 75-Ansprechen) wird weithin als nützliches und realistisches klinisches Ergebnis akzeptiert [17, 18].  Der G-BA hat dieser Bedeutung bereits im vorherigen Verfahren zur Nutzenbewertung von Ixekizumab in der Plaque-Psoriasis Rechnung getragen und in den Tragenden Gründen ein PASI 75- und PASI 90-Ansprechen als patientenrelevant gewertet [19].  Diese Entscheidung steht im Einklang mit den Empfehlungen der verschiedenen Leitlinien der Fachgesellschaften und der EMA (European Medicines Agency) [20]. In diesen Leitlinien werden ab einem Erreichen eines PASI 75 (und damit auch eines PASI 90) Effekte als klinisch relevante Ergebnisse eingestuft [8].  Natürlich sollte das Erreichen einer erscheinungsfreien Haut (PASI 100-Ansprechen) das Ziel der Behandlung sein – auch dies ist in der deutschen Leitlinie verankert. Dies steht dem	Die Endpunkte PASI 75 und PASI 90 werden zur Bewertung der Hautsymptomatik im Rahmen einer Psoriasis-Arthritis als patientenrelevant erachtet.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	75% und 90% jedoch nicht entgegen.	
S. 34	Einordung der Enthesitis als schwerwiegendes Symptom	
	Im IQWiG-Bericht wird die Enthesitis in die Zielgrößenkategorie "nicht schwerwiegende (bzw. nicht schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen)" eingeordnet.	
	Stellungnahme Lilly:	
	Die Enthesitis, also eine Entzündung der Sehnenansatzpunkte, gilt als Hauptmerkmal und pathophysiologischer Ursprung der Psoriasis-Arthritis. Die Erkennung der Enthesitis ist entscheidend für die frühe Diagnose und Behandlung der Psoriasis-Arthritis. Neue Erkenntnisse zeigen, dass die Entzündung an der Enthese beginnt und eine sekundäre Synovitis der Gelenke induziert. Enthesitis als frühe Manifestation der PsA ist mit erhöhter Krankheitsaktivität, irreversiblen Gelenkschädigungen und verminderter Lebensqualität verbunden und damit ein wichtiger Faktor für eine schlechte Prognose [21, 22].	Die statistisch signifikanten Effekte von Ixekizumab im Endpunkt Enthesitis werden im Ausmaß als gering eingestuft.
	In der Gesamtschau ist nach Auffassung von Lilly die Enthesitis als	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	schwerwiegendes Symptom (Anzeichen) zu klassifizieren.	
S. 33	Bedeutung der Allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort für die Ableitung des Zusatznutzens	
	Im IQWiG-Bericht wird festgehalten, dass sich für allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Ixekizumab zeigte. Weiter wird ausgeführt, dass die Ereignisse zum weit überwiegenden Teil nicht schwerwiegend waren. Der Endpunkt wurde deshalb der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet. Abschließend wird ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Ixekizumab mit dem Ausmaß "beträchtlich" abgeleitet.	
	Stellungnahme Lilly:	
	In Bezug auf allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort nach Systemorgan Klasse (SOC) ergibt sich formal ein Hinweis auf einen geringeren Zusatznutzen gegenüber der ZVT. Der weitaus überwiegende Teil dieser Ereignisse war mild, keines der Ereignisse war schwerwiegend. Zudem brach im	Für die Bewertung des Zusatznutzens nicht entscheidungsrelevant sind die Nachteile von Ixekizumab bei den "allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort", da diese als nicht schwerwiegend eingestuft werden.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	IXE-Arm kein Patient die Behandlung aufgrund dieses Ereignisses ab. Weiterhin nahm mit zunehmender Behandlungsdauer der Anteil der Patienten mit Ereignis in dieser SOC bedeutsam ab, und dies bereits einen Monat nach Behandlungsbeginn.	
	Für die vorliegende Stellungnahme wurden die allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zusätzlich auf Preferred Term (PT)-Ebene ausgewertet, um ein detailliertes Bild des Sicherheitsprofils bezgl. dieses SOC zu erhalten (siehe folgende Tabelle).	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.				diese eindeutig	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	System Organ Class (SOC) Preferred Term (PT)	Max Schweregrad	Adalimumab (N=56) n (%)	Ixekizumab Q4W (N=51) n (%)		
	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Total Leicht Moderat Schwer	6 (10.7) 5 (8.9) 1 (1.8)	17 (33.3) 16 (31.4) 3 (5.9)		
	Reaktion an der Injektionsstelle	Total Leicht Moderat Schwer	0 0 0	10 (19.6) 9 (17.6) 1 (2.0)		
	Erythem an der Injektionsstelle	Total Leicht Moderat Schwer	2 (3.6) 2 (3.6) 0	3 (5.9) 2 (3.9) 1 (2.0)		
	Ermüdung	Total Leicht Moderat Schwer	0 0 0	1 (2.0) 0 1 (2.0)		
	Blauer Fleck an der Injektionsstelle	e Total Leicht Moderat Schwer	2 (3.6) 2 (3.6) 0	1 (2.0) 1 (2.0) 0		
	Injektionsstelle Hämatom	Total Leicht Moderat Schwer	0 0 0	1 (2.0) 1 (2.0) 0		
	Fieber	Total Leicht Moderat Schwer	0 0 0	1 (2.0) 1 (2.0) 0		
	Schmerzen a.d. Injektionsstelle	Total Leicht Moderat Schwer	1 (1.8) 1 (1.8) 0	0 0 0		
	Brustkorbbeschwerden	Total Leicht Moderat Schwer	1 (1.8) 1 (1.8) 0	0 0 0		
	Oeden	Total Leicht Moderat Schwer	1 (1.8) 1 (1.8) 0	0 0 0		
	Peripheres Oedem	Total Leicht Moderat Schwer	1 (1.8) 0 1 (1.8)	0 0 0		
	Within SOC and each Preferred term each MedDRA Version 17.1.	ch patient is counte	ed only once.			

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die vorliegende Auswertung zeigt, dass von den insgesamt 17 Patienten mit allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort im IXE 4QW-Arm 15 Patienten unerwünschte Ereignisse am Verabreichungsort hatten (Reaktion an der Injektionsstelle [n = 10]; Erythem an der Injektionsstelle [n = 3], blauer Fleck an der Injektionsstelle und Injektionsstelle Hämatom [jeweils n = 1]. Knapp 90% dieser Ereignisse waren leichter Ausprägung, nur 2 Ereignisse waren moderater Ausprägung (Reaktion und Erythem an der Injektionsstelle). Diese Ereignisse sind in der klinischen Praxis sehr gut behandelbar. Zudem berichtete im IXE Q4W-Arm keiner der Patienten von Schmerzen an der Injektionsstelle.	
	Langzeitdaten der RHAP Studie zeigen von Woche 24 bis 156 (n=191) eine Rate von ungefähr 11% Reaktionen an der Injektionsstelle [23] im Vergleich zu 24% zwischen Woche 0 und 24 [14]. Diese Daten sind ein weiterer Beleg dafür, dass der Anteil der Patienten mit Reaktionen an der Injektionsstelle in der Langzeitbehandlung mit Ixekizumab bedeutsam abnimmt. Auch bei Patienten mit Psoriasis wurde eine vergleichbare Abnahme der Häufigkeit der Reaktionen an der Injektionsstelle über die Zeit beobachtet.	
	Lilly stellt den Patienten eine Broschüre zur Verfügung, die eine Anleitung für die optimale Anwendung des Fertigpens bzw. der Fertigspritze enthält: Hierzu zählt die richtige Vorbereitung der	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Spritze / des Pens (30 Minuten aufwärmen bei Raumtemperatur), die optimale Auswahl der Injektionsstelle (z.B. nicht an Stellen, an denen die Haut empfindlich, blutunterlaufen, gerötet oder hart ist), die vorherige Desinfektion der Einstichstelle und der optimale Einstichwinkel im Falle der Anwendung der Spritze [24].  Zusammenfassend ist aus Sicht von Lilly das Ausmaß des Schadens hinsichtlich der allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort als gering einzustufen.	
S. 21,	Einschätzung des Verzerrungspotentials für den Endpunkt PASI-Ansprechen	
	Gemäß IQWiG ist für den Endpunkt PASI-Ansprechen der Anteil ersetzter Werte [Anmerkung des pU: in der ITT In-Label Population] unklar, der Endpunkt wird deshalb als potenziell hoch verzerrt eingeschätzt. Es wird ergänzend ausgeführt, dass das Verzerrungspotenzial wegen der Unklarheit bezüglich des Anteils der Patienten ohne psoriatische Plaques zu Studienbeginn, die als Nichtansprecher ersetzt wurden, und möglicherweise weiteren Ersetzungen aus anderen Gründen als hoch bewertet.	
	Stellungnahme Lilly:	
	Um die Ergebnisse und das Verzerrungspotential <u>in der ITT In-Label Population</u> hinsichtlich des PASI-Ansprechens besser interpretieren zu können, führt Lilly folgendermaßen aus:	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Das Vorliegen einer Psoriasis zu Studienbeginn wurde mittels klinischen Befunds festgehalten. War der klinische Befund negativ, wurde für den BSA ein Wert von 0 angenommen, der PASI wurde nicht erhoben. Zu Baseline hatten im IXE Q4W-Arm alle Patienten einen BSA > 0, im ADA-Arm wiesen alle außer einem Patienten einen BSA > 0 auf (siehe Anhang). Somit war der Anteil der Patienten, welche in die Analyse des PASI-Ansprechens eingegangen sind, über beide Behandlungsarme nahezu 100%.	
	Zu den Ersetzungen aus weiteren Gründen, siehe folgender Abschnitt.	
S. 42 ff.	Anmerkungen zur statistischen Methodik, zu Effektmaßen und Sensitivitätsanalysen	
	Im IQWiG-Bericht werden Unsicherheiten bezüglich des Umgangs mit Patienten mit Rescue-Therapie in Woche 16 und der Verteilung der Gründe für Ersetzungen sowie deren Implikationen für die Nutzenbewertung diskutiert.	
	Stellungnahme Lilly:	
	Das Design der RHAP Studie sah in Woche 16 eine Rescue- Therapie für Patienten vor, welche zu diesem Zeitpunkt ein unzureichendes Ansprechen aufwiesen (definiert als < 20% Verbesserung hinsichtlich der Anzahl der druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenke gegenüber	Bei den im Dossier vorgelegten Analysen des pharmazeutischen Unternehmers zu den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden nur die Patienten des Adalimumab-Arms, die zu Woche 16 ein unzureichendes Ansprechen zeigten, als Non-Responder (dichotome Wirksamkeitsendpunkte) bzw. die Werte nach Woche 16 als

Stellunghenmer. Lilly Deutschland Ombri						
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	In der ITT In-Label Population kamen 5 (8,9%) Patienten im ADA-Arm und 4 (7,8%) Patienten im IXE-Arm in Woche 16 für eine Rescue-Therapie in Frage (siehe Anhang). Patienten mit unzureichendem Ansprechen im IXE-Arm setzten ihre ursprünglich zugewiesene Therapie mit Ixekizumab fort. Patienten mit unzureichendem Ansprechen im ADA-Arm wurden von Woche 16 bis Woche 24 auf Placebo umgestellt (Auswaschphase), bevor sie in Woche 24 in einen der beiden Ixekizumab-Behandlungsarme randomisiert wurden.  Wie im Dossier dargestellt, sind für die kontinuierlichen und dichotomen Wirksamkeitsendpunkte alle jeweilig vorhandenen Werte nach Woche 16 von Patienten im IXE-Arm, welche in Woche 16 für eine Rescue-Therapie in Frage kamen, eingegangen. Im ADA-Arm wurden die Werte der Visiten nach Woche 16 der Patienten mit Rescue-Therapie als fehlend bzw. die Patienten als Non-Responder angenommen. Eine potentielle Verzerrung kann hierdurch nicht ausgeschlossen werden.  Daher wurde im Rahmen der vorliegenden Stellungnahme eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt (siehe Anhang), in der über beide Behandlungsarme die insgesamt 9 Patienten (8,4%: 5 Patienten im ADA-Arm und 4 Patienten im IXE-Arm), welche für eine Rescue-Therapie in Woche 16 in Frage kamen, als Non-Responder (im Falle dichotomer Wirksamkeitsendpunkte) bzw. die Werte der	fehlend (kontinuierliche Endpunkte) gewertet. Ein Nicht-Ansprechen zu Woche 16 trat unter der Therapie mit Adalimumab bei 5 Patienten (8,9 %) auf. Nicht-Ansprecher zu Woche 16 des Ixekizumab-Arms wurden hingegen nicht als Non-Responder bzw. als fehlend gewertet. Dieses ungleiche Analyseverfahren führt zu einer Verzerrung der Effekte bzw. zu einer möglichen Überschätzung der Effekte von Ixekizumab.  Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens reichte der pharmazeutische Unternehmer neue Analysen zu den Endpunkten Hautsymptomatik, Enthesitis sowie Anzahl druckschmerzhafter und geschwollener Gelenke nach. Bei diesen Analysen werden auch die Patienten des Ixekizumab-Arms, die zu Woche 16 ein unzureichendes Ansprechen zeigten, als Non-Responder bzw. als fehlend gewertet (4 (7,8 %) Patienten). In den nachgereichten Analysen werden die Patienten demzufolge in beiden Studienarmen gleichbehandelt, weshalb diese Analysen als sachgerecht erachtet und somit – statt der im Dossier eingereichten Analysen - für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.  Der pharmazeutische Unternehmer beschränkt seine nachgereichten Analysen jedoch auf die Endpunkte, bei denen sich in den Ergebnissen der im Dossier dargelegten Analysen ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte. Die Beschränkung dieser Analysen auf eine selektive Auswahl der Endpunkte ist nicht sachgerecht und führt zu einem hohen Verzerrungspotential der Ergebnisse für alle Endpunkte zu Morbidität und				

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Visiten nach Woche 16 als fehlend (im Falle kontinuierlicher Endpunkte) angenommen wurden. Die Sensitivitätsanalyse wurde für die Endpunkte und in den Analysepopulationen durchgeführt, welche im IQWiG-Bericht in Tabelle 16 für die Gegenüberstellung der positiven und negativen Effekte aufgeführt sind.	gesundheitsbezogener Lebensqualität.
	Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse untermauern die Auswertungen der Hauptanalyse im Dossier und dem daraus abgeleiteten Zusatznutzen hinsichtlich des PASI-Ansprechens und der Besserung der Enthesitis:	
	Die Ersetzung von Patienten mit Rescue-Therapie in Woche 16 als Non-Responder im IXE-Arm führte zu einer marginal reduzierten Anzahl der PASI-Ansprecher. Entsprechend sind die Effektschätzer beider Imputationsmethoden vergleichbar, die statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen im PASI 90- und PASI 100-Ansprechen bleiben in der neuen Sensitivitätsanalyse bestehen. Analoges gilt für die Behandlungsarmunterschiede in der Besserung der Enthesitis ggü. Baseline.	
	Zudem wurde eine detaillierte Aufschlüsselung der Gründe für Ersetzungen für binäre Wirksamkeitsendpunkte nach Behandlungsarm vorgenommen (siehe Anhang).	

#### Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 62 ff	Gemäß IQWiG-Bericht besteht eine explizite Empfehlung für die Kombinationstherapie mit Methotrexat laut Fachinformationen u. a. nur für Ixekizumab und Golimumab. Daher werden nur diese als Kombinationstherapien mit Methotrexat bewertet.  Stellungnahme Lilly  Eine explizite Empfehlung für die Kombinationstherapie mit Methotrexat besteht nur für Infliximab [25]. Von einer Kombinationstherapie darf laut Fachinformation nur im Falle einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegen Methotrexat abgewichen werden. Somit ist für die Kostenbewertung nur die Kombinationstherapie heranzuziehen.  Ixekizumab und Golimumab sind zur Anwendung als Monotherapie oder Kombinationstherapie mit Methotrexat indiziert [2, 26]. Hier liegt die zusätzliche Gabe von Methotrexat im Ermessen des Arztes. Für die Kostenbewertung sollten sowohl Monotherapie als auch Kombinationstherapie berücksichtigt werden.	Ixekizumab ist allein oder in Kombination mit Methotrexat zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis zugelassen. Für Patientengruppe a) kommt ausschließlich eine Monotherapie mit Ixekizumab infrage, da die Patienten in dieser Patientengruppe eine Therapie mit Methotrexat nicht vertragen oder Methotrexat kontraindiziert ist. In den Patientengruppen b) und c) kann eine Therapie mit Methotrexat sowohl in Kombination mit Ixekizumab als auch in Kombination mit den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie infrage kommen. Somit fallen die entsprechenden Kosten für Methotrexat ggf. sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie an und werden deshalb nicht separat aufgeführt.

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

#### Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-Nutzen V	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EMA	European Medicines Agency
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
IXE	Ixekizumab
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PT	Bevorzugter Begriff (Preferred Term)
RCT	Randomized Controlled Trial
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### Literaturverzeichnis

- 1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ixekizumab (Psoriasis Arthritis) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. Stand: 01. Juni 2018. URL: <a href="https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2318/2018-03-01">https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2318/2018-03-01</a> Nutzenbewertung-IQWiG\_Ixekizumab-D-343.pdf [Zugriff: Juni 2018].
- 2. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Taltz®. [online]. Stand: Januar 2018. URL: <a href="https://www.fachinfo.de">www.fachinfo.de</a> [Zugriff: Juni 2018].
- 3. Gossec, L., Smolen, J. S., Ramiro, S., de Wit, M., Cutolo, M. et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. Ann Rheum Dis 2016; 75(3): 499-510.
- 4. Gladman, D. D., Antoni, C., Mease, P., Clegg, D. O., Nash, P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. Ann Rheum Dis 2005; 64 Suppl 2: ii14-7.
- 5. Liu, J. T., Yeh, H. M., Liu, S. Y., Chen, K. T. Psoriatic arthritis: Epidemiology, diagnosis, and treatment. World J Orthop 2014; 5(4): 537-43.
- 6. Peluso, R., Iervolino, S., Vitiello, M., Bruner, V., Lupoli, G. et al. Extra-articular manifestations in psoriatic arthritis patients. Clin Rheumatol 2015; 34(4): 745-53.
- 7. Coates, L. C., Kavanaugh, A., Mease, P. J., Soriano, E. R., Laura Acosta-Felquer, M. et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. Arthritis Rheumatol 2016; 68(5): 1060-71.
- 8. Nast, A., Amelunxen, L., Augustin, M., Boehncke, W. H., Dressler, C. et al. S3 Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update 2017 [online]. Stand: Oktober 2017. URL: <a href="http://www.awmf.org/uploads/tx\_szleitlinien/013-0011\_S3\_Therapie\_Psoriasis-vulgaris\_2017-12.pdf">http://www.awmf.org/uploads/tx\_szleitlinien/013-0011\_S3\_Therapie\_Psoriasis-vulgaris\_2017-12.pdf</a> [Zugriff: 11. Juni 2018].
- 9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Bekanntmachungen eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneitmittelrichtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Leflunomid. [online]. Stand: 20. Dezember 2007. URL: <a href="https://www.g-ba.de/downloads/39-261-465/2007-08-16-AMR4-Leflunomid\_BAnz.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/39-261-465/2007-08-16-AMR4-Leflunomid\_BAnz.pdf</a> [Zugriff: 13 Juni 2018].
- 10. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Cosentyx®. [online]. Stand: August 2017. URL: <a href="https://www.fachinfo.de">www.fachinfo.de</a> [Zugriff: 3. Dezember 2017].
- 11. 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 Secukinumab (neues Anwendungsgebiet). [online]. Stand: 2. Juni 2016. URL:

https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3798/2016-06-02\_AM-RL-XII\_Secukinumab-nAWG\_D-202\_TrG.pdf [Zugriff: 13. Juni 2018].

- 12. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung AM-NutzenV). [online]. Stand: 31. Dezember 2010 [Zugriff: 11. Dezember 2017].
- 13. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Ixekizumab (Taltz®) Modul 4 A. [online]. Stand: 1. Juni 2018. URL: <a href="https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2317/2018-02-16\_Modul4A\_Ixekizumab.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2317/2018-02-16\_Modul4A\_Ixekizumab.pdf</a> [Zugriff: Juni 2018].
- 14. Mease, P. J., van der Heijde, D., Ritchlin, C. T., Okada, M., Cuchacovich, R. S. et al. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naive patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. Ann Rheum Dis 2017; 76(1): 79-87.
- 15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 5.0 vom 10.07.2017 [online]. Stand: 10 Juli 2017. URL: <a href="https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden\_Version-5-0.pdf">https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden\_Version-5-0.pdf</a> [Zugriff: 07 Dezember 2017].
- 16. World Health Organization. SIXTY-SEVENTH WORLD HEALTH ASSEMBLY Psoriasis. [online]. Stand: 24. Mai 2014. URL: <a href="http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\_files/WHA67/A67\_R9-en.pdf">http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\_files/WHA67/A67\_R9-en.pdf</a>.
- 17. Puig, L., Thom, H., Mollon, P., Tian, H.,Ramakrishna, G. S. Clear or almost clear skin improves the quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and meta-analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2017; 31(2): 213-220.
- 18. von Kiedrowski, R., Dirschka, T., Kirchesch, H., Krähn-Senftleben, G., Petering, H. et al. Psoriasis vulgaris ein praxisnaher Behandlungspfad. Der Deutsche Dermatologe 2011.
- 19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII Beschlüsse über die Nutzenbewer-tung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ixekizumab. [online]. Stand: 7. September 2017. URL: <a href="https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4526/2017-08-17">https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4526/2017-08-17</a> AM-RL-XII Ixekizumab D-275 TrG.pdf [Zugriff: 11. Dezember 2017].
- 20. European Medicines Agency. GUIDELINE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS INDICATED FOR THE TREATMENT OF PSORIASIS. [online]. Stand: 18. November 2004. URL: <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en\_GB/document\_library/Scientific\_guideline/2009/09/WC50">http://www.ema.europa.eu/docs/en\_GB/document\_library/Scientific\_guideline/2009/09/WC50</a> 0003329.pdf [Zugriff: 20. Dezember 2017].

- 21. Kaeley, G. S., Eder, L., Aydin, S. Z., Gutierrez, M., Bakewell, C. Enthesitis: A hallmark of psoriatic arthritis. Semin Arthritis Rheum 2018.
- 22. Schett, G., Lories, R. J., D'Agostino, M. A., Elewaut, D., Kirkham, B. et al. Enthesitis: from pathophysiology to treatment. Nat Rev Rheumatol 2017; 13(12): 731-741.
- 23. Chandran, V., Fleischmann, R., et. al. Efficacy and safety of ixekizumab in patients with active psoriatic arthritis: three years results from a phase 3 study (SPIRIT-P1). Annual European Congress of Rheumatology 2018. [abstract].
- 24. Lilly Deutschland GmbH. FRAGEN UND ANTWORTEN ZU IHRER THERAPIE MIT TALTZ® Informationen für Patienten mit Psoriasis-Arthritis. 2018.
- 25. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation REMICADE® 100 mg. [online]. Stand: Juni 2016. URL: <a href="www.fachinfo.de">www.fachinfo.de</a> [Zugriff: 3. Dezember 2017].
- 26. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Simponi®. [online]. Stand: Februar 2017. URL: <a href="www.fachinfo.de">www.fachinfo.de</a> [Zugriff: 3. Dezember 2017].

# 5.2 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH&Co. KGaA

Datum	13.06.2018
Stellungnahme zu	Ixekizumab (Taltz®) bei Psoriasis-Arthritis –
	Stellungnahme - Ixekizumab - 2018-03-01-D-343 gemäß § 35a SGB V
	Verfahren 2018-03-01-D-343
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
	Arnulfstrasse 29
	80636 München

### Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einleitung	
Ixekizumab (Taltz®) "allein oder in Kombination mit Methotrexat, ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben" [1].	
Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung erfolgte am 01.06.2018 die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [2].	
Bristol-Myers Squibb (B-MS) möchte die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Ixekizumab Stellung zu nehmen. Der Wirkstoff Abatacept (Orencia®) ist neben der Behandlung der rheumatoiden Arthritis seit dem 23.06.2017 auch für die Behandlung von Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen zugelassen [3]. Daher betrifft die Zulassung und Dossierbewertung von Ixekizumab Bristol-Myers Squibb.	

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG S. 3 ff.	Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)	
	Anmerkung:	
	Wechsel der zVT nach Verfahrensbeginn	
	Laut vorliegendem Nutzendossier legte der G-BA im Rahmen eines frühen Beratungsgesprächs vom 13.02.2015 die zVT gemäß des damals vorläufigen Anwendungsgebietes wie folgt fest: "ein Tumornekrosefaktor alpha (TNFα)-Hemmer (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) ggf. in Kombination mit Methotrexat".	
	Um der gesamten potentiell durch das Anwendungsgebiet umfassten Patientenpopulation Rechnung zu tragen änderte der Unterausschuss Arzneimittel die zVT im September 2017 und teilte hierfür die Zielpopulation in zwei Teilanwendungsgebiete. Für Teilanwendungsgebiet A1 beließ der G-BA die zVT bei den oben genannten TNF-α-Hemmern. Für das Teilanwendungsgebiet A2 welches vorbehandelte und unzureichend auf bDMARD angesprochene erwachsene Patienten mit aktiver PsA umfasste, legte er als zVT "den Wechsel auf ein anderes bDMARD (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) ggf.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	in Kombination mit Methotrexat" fest [4].	
	Das pharmazeutische Unternehmen (pU) folgte dieser Festlegung und reichte dementsprechend das Dossier ein.	
	Nach Beginn des Verfahrens erfolgte eine erneute Unterteilung durch den G-BA. Das im Vorfeld festgelegte Teilanwendungsgebiet A1 wurde in Fragestellung 1 "Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat) ansprachen oder diese nicht vertragen haben" und Fragestellung 2 "bDMARD-naive Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist" unterteilt. Für Fragestellung 2 bleibt die bereits festgelegt zVT bestehen, für Fragestellung 1 hingegen sieht der G-BA einen Wechsel auf ein alternatives klassisches DMARD, sofern geeignet (Methotrexat oder Leflunomid als Mono- oder Kombinationstherapie) als zVT [2].	
	Eine Änderung der zVT nach Verfahrensbeginn sollte aus Sicht von BMS vermieden werden, um eine faire und transparente Dossierbewertung zu gewährleisten. In dem vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren erscheint der Wechsel der zVT besonders fragwürdig und ist für BMS nicht nachvollziehbar. Im	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Rahmen der vom G-BA durchgeführten Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V Stand März 2018 hat sich keine relevante neue Evidenz aufgetan; insbesondere in den relevanten Leitlinien EULAR (2016) und GRAPPA (2016) haben sich seit der letztmalig erfolgten zVT Änderung vom September 2017 keine Neuerungen ergeben [5].  Vorgeschlagene Änderung:	
	Beibehaltung der vor Verfahrensbeginn vom G-BA definierten zwei Teilanwendungsgebiete A1 und A2 ohne nachträgliche Änderung der zVT	
IQWiG S. 47 ff.	Endpunkte Anmerkung:	
	Patientenrelevanz des Endpunktes Verbesserung der Gelenksymptomatik erhoben mit dem American College of Rheumatology (ACR) 70.	
	In der vorliegenden Studie RHAP, bei der es sich um eine parallele, doppelblinde RCT handelt, ist die Verbesserung der Gelenksymptomatik (ACR20) als primärer Endpunkt enthalten, ACR70 war als sekundärer Endpunkt definiert. Der pU schließt für	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die Nutzenbewertung den Endpunkt Verbesserung der Gelenksymptomatik das Ansprechen basierend auf einer 70%igen Verbesserung gemäß ACR (ACR70) ein. Das IQWiG berücksichtigt den Endpunkt ACR70 in seiner Dossierbewertung nicht und begründet dies damit, dass die ACR Ansprechkriterien ursprünglich für die rheumatoide Arthritis entwickelt wurden. [2].	
	ACR20/50/70 stellen aus Sicht von B-MS klinisch relevante Endpunkte in der PsA dar. Das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der European Medicines Agency (EMA) stellt in seiner "Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Psoriatic Arthritis" vom 14. Dezember 2006 fest, dass das ACR ein zuverlässiges Messinstrument für Krankheitsaktivität auch in der Psoriasis-Arthritis ist [6].	
	Vorgeschlagene Änderung: Würdigung und Berücksichtigung des ACR als patientenrelevanten Endpunkt auch in der Psoriasis-Arthritis	

#### Literaturverzeichnis

- 1. Lilly Deutschland GmbH. Taltz® Fachinformation [online]. 2018. [Aufgerufen am 19.06.2018]. URL: <a href="https://www.fachinfo.de/suche/fi/021057">https://www.fachinfo.de/suche/fi/021057</a>.
- 2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ixekizumab (Psoriasis Arthritis) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2018. [Aufgerufen am 19.06.2018]. URL: <a href="https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2318/2018-03-01\_Nutzenbewertung-IQWiG\_Ixekizumab-D-343.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2318/2018-03-01\_Nutzenbewertung-IQWiG\_Ixekizumab-D-343.pdf</a>.
- 3. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. ORENCIA® 250 mg Pulver Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Fachinformation [online]. 07.2017. [Aufgerufen am 19.06.2018]. URL: <a href="https://www.fachinfo.de/suche/fi/010292">https://www.fachinfo.de/suche/fi/010292</a>.
- 4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V Ixekizumab (Taltz®) Lilly Deutschland GmbH Modul 3 A [online]. 2018. [Aufgerufen am 19.06.2018]. URL: <a href="https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2316/2018-02-16\_Modul3A\_Ixekizumab.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2316/2018-02-16\_Modul3A\_Ixekizumab.pdf</a>.
- 5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie [online]. 2018. [Aufgerufen am 19.06.2018]. URL: <a href="https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2319/2018-03-01\_Informationen-zVT\_Ixekizumab-D-343.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2319/2018-03-01\_Informationen-zVT\_Ixekizumab-D-343.pdf</a>.
- 6. European Medicines Agency (EMA). COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP) GUIDELINE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS FOR THE TREATMENT OF PSORIATIC ARTHRITIS [online]. 2006. [Aufgerufen am 19.06.2018]. URL: <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en\_GB/document\_library/Scientific\_guideline/2009/09/WC50">http://www.ema.europa.eu/docs/en\_GB/document\_library/Scientific\_guideline/2009/09/WC50</a> 0003413.pdf.

## 5.3 Stellungnahme der medac GmbH

Datum	18.06.2018
Stellungnahme zu	Ixekizumab (Taltz®) (2018-03-01-D-343)
Stellungnahme von	Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

### Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

	E 1: 10"(
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
1) Der pharmazeutische Unternehmer Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH nimmt Stellung zum Nutzenbewertungsverfahren des Wirkstoffs Ixekizumab als Hersteller der Wirkstoff bzw. Arzneimittel	
<ul> <li>Methotrexat (metex<sup>®</sup>, MTX medac, Methotrexat medac, Trexject<sup>®</sup>), in den Darreichungsformen Tabletten, Injektionslösung, Fertigspritze und Fertigpen, u.a. zur Behandlung von Psoriasis arthropathica zugelassen [1] [2] [3] [4] [5],</li> </ul>	
• Leflunomid (Leflunomid medac), u.a. zur Behandlung von aktiver Psoriasis-Arthritis zugelassen [6],	
Sulfasalazin (Sulfasalazin medac), u.a. zur Behandlung von Spondyloarthropathie mit peripherer Arthritis zugelassen [7].	
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], in den entsprechenden G-BA Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie [12] und im entsprechenden IQWiG-Bericht [13] angeführt.	
2) Die durch den Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte zweckmäßige systemische Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet Psoriasis-Arthritis [6] [11] entspricht wegen der Nichteinbeziehung von Sulfasalazin nicht den aktuellen europäischen Behandlungsleitlinien und Therapieempfehlungen	Sulfasalazin ist zur Behandlung der Psoriasis-Arthritis in Deutschland nicht zugelassen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
[14] [15].	
Die Nutzenbewertung für Ixekizumab jedoch nach drei Fragestellungen vorzunehmen – ohne ungünstige Prognosefaktoren; erstmaliger Einsatz von bDMARD; unzureichender Einsatz von bDMARD – bildet hingegen aus Sicht von Medac die Behandlungsleitlinien sehr gut ab.	
EULAR 2015 RECOMMENDATIONS FOR THE MANAGEMENT OF PSORIATIC ARTHRITIS  Finance  Advance progression features  The finance progression features	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Da Lilly leider für die Fragestellung 1 mit aktiver Psoriasis Arthritis ohne ungünstige Prognosefaktoren keine Daten vorgelegt hat, ist nicht nur ein Zusatznutzen nicht belegt, sondern fehlen auch wichtige Informationen für die sachgemäße Einordnung der Interleukine für die frühen Therapiephasen der Psoriasis-Arthritis.	
3) Obgleich die systematische Literaturrecherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem aktuellen Nutzenbewertungsverfahren zu Ixekizumab erst im März 2018 abgeschlossen wurde, beantragt Medac die Ergänzung und Bewertung folgender älterer bislang nicht berücksichtigter Literatur durch den G-BA:	
Coates LC et al., Methotrexate Efficacy in the Tight Control in Psoriatic Arthritis Study [16],	
• Asiri A et al., The effectiveness of leflunomide in psoriatic arthritis [17],	
Behrens F et al., Leflunomide in Psoriatic Arthritis: Results From a Large European Prospective Observational Study [18].	
4) Entgegen der angeführten Analysen des pharmazeutischen Herstellers [10] veranschlagt Medac die Prävalenz der Psoriasis-Arthritis "mit rund 140.000 Betroffenen in Deutschland" [19].	
5) Um Angaben zur Anzahl der Patienten in der Zielpopulation zu erheben, unternimmt der pharmazeutische Hersteller eine GKV-Routinedatenanalyse. Lilly kommt zum Schluss, dass von	Den Angaben zu den Patientenzahlen werden die Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zugrunde gelegt.  Auf Basis der Ergebnisse einer GKV-Routineanalyse geht der

Stellarighterinier. Wedae George dat für Kilmoorie Opezialpraparate merr	
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
denjenigen Patienten mit aktiver PsA, die mit Systemtherapeutika behandelt wurden, 34% "nicht ausreichend auf eine oder mehrere vorherige Therapien mit DMARD angesprochen oder hatten diese nicht vertragen hätten [10]. Von diesem für Medac mangels öffentlicher Daten nicht nachprüfbaren Versorgungs-IST wird nun auf eine Zielpopulation für das eigene Medikament geschlossen. Nach Methotrexat-Studien in der Rheumatologie und Dermatologie darf es als erwiesen gelten, dass sowohl die Dosiserhöhung als auch der Wechsel von oraler auf die subkutane Darreichungsform vielfach einem MTX-Versagen vorzubeugen vermag [20] [23]. Ohne genauere Kenntnisse, wie der DMARD-Einsatz erfolgt ist und inwieweit die Potenziale einer Methotrexat-Therapie ausgeschöpft worden sind, ist aus Sicht von Medac eine Zielpopulation für Ixekizumab nicht zu beschreiben.	pharmazeutische Unternehmer von 29.133 Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis aus, die unzureichend auf eine oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Operationalisiert wird diese Gruppe über den Anteil der Patienten, die im Jahr 2016 mit einem bDMARD behandelt wurden.  Weiter ermittelt der pharmazeutische Unternehmer einen Anteil von 31 % dieser Patientengruppe (9.031 Patienten), die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Diese Patientengruppe wird operationalisiert als Patienten, die im Vorbeobachtungszeitraum mindestens eine bDMARD-Vortherapie aufwiesen und im Jahr 2016 eine bDMARD-Therapie erhielten.  Im Umkehrschluss wird angenommen, dass die anderen 69 % der Patienten ohne bDMARD-Therapie im Vorbeobachtungszeitraum bDMARD-naiv sind und für eine erstmalige Therapie mit bDMARDs infrage kommen.  Insgesamt ist die Anzahl von 29.133 Patienten in der GKV-
	Zielpopulation als unterschätzt einzustufen, da die Patienten, die bDMARD-naiv sind und noch für eine andere klassische DMARD-Therapie außer Methotrexat infrage kommen, in der Berechnung der Patientengruppe nicht berücksichtigt wurden.
6) Obgleich leider eine Auseinandersetzung gemäß der Fragestellung 1 fehlt, unternimmt Lilly einige Ausführungen zu Methotrexat und zu "Kombinationstherapien mit Methotrexat" Hinsichtlich der Darreichungsform merkt der pharmazeutische Unternehmer an: "Da die Behandlung mit Methotrexat-Tabletten jedoch die wirtschaftlichere Therapie ist, wird in den folgenden	Ixekizumab ist allein oder in Kombination mit Methotrexat zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis zugelassen. Für Patientengruppe a) kommt ausschließlich eine Monotherapie mit Ixekizumab infrage, da die Patienten in dieser Patientengruppe eine Therapie mit Methotrexat nicht vertragen oder Methotrexat

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
Abschnitten nur diese Therapie beschrieben" [10].	kontraindiziert ist.
Da Aussagen zur Effektivität der unterschiedlichen Darreichungsformen von Methotrexat in der Therapie im Dossier des Herstellers fehlen, kann allenfalls davon die Rede sein, dass MTX-Tabletten günstiger seien, nicht jedoch das es die "wirtschaftlichere Therapie" sei.	In den Patientengruppen b) und c) kann eine Therapie mit Methotrexat sowohl in Kombination mit Ixekizumab als auch in Kombination mit den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie infrage kommen. Somit fallen die entsprechenden Kosten für Methotrexat ggf. sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie an und werden deshalb nicht separat aufgeführt.
Warum darüber hinaus Lilly angibt, dass bei der oralen Gabe bis 30 mg Methotrexat therapiert werden könne, jedoch "Im Falle einer subkutanen Verabreichung [] eine wöchentliche Dosis von 25 mg nicht zu überschreiten [ist]", erschließt sich Medac nicht [10]. Sowohl Methotrexat-Fertigspritze als auch –Fertipen sind bis 30 mg zugelassen und in der Versorgung:	
"Sie sollte im Allgemeinen aber die empfohlene wöchentliche Höchstdosis von 25 mg Methotrexat nicht übersteigen. In einigen Ausnahmefällen kann eine höhere Dosierung klinisch begründet sein. Sie sollte jedoch eine wöchentliche Höchstdosis von 30 mg Methotrexat nicht überschreiten, da sich dann die Toxizität deutlich erhöht" [1] [2].	
7) Methotrexat von Medac ist zur Behandlung der Psoriasis arthropathica in den Darreichungsformen Tabletten, Injektionslösung, Fertigspritze und Fertigpen zugelassen [1] [2] [3] [4] [5].	Im Beschluss zu Ixekizumab werden keine Kosten für Methotrexat aufgeführt (Begründung siehe oben).
Dabei hat sich die subkutane Methotrexat-Gabe in der rheumatologischen und dermatologischen Versorgung gegenüber der Tablette als überlegen bioverfügbar, wirksamer und zudem	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
besser verträglich erwiesen [20] [21] [22] [23] – bei gleichzeitigen Vorteilen in der Therapiekontinuität [24] [25]. Spätestens seit SCHIFF et al. ist daher eine orale MTX-Gabe von ≥15 mg/Woche nicht mehr angezeigt [21].	
3000 SMTX Anti-Rejector (newl, maps)  2000 SMTX (newl, maps)  4000 SMTX (newl, maps)  1000 SMTX (newl, maps)  11000 SMTX (newl, maps)  11000 SMTX (newl, maps)	
Daher hält Medac die ausschließliche Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr der auf der Basis von Methotrexat-Tabletten für nicht sachgerecht [10] [13] und beantragt zugleich eine Kostenkalkulation unter Verwendung von Methotrexat als Fertigspritze und Fertigpen.	Im Beschluss zu Ixekizumab werden keine Kosten für Methotrexat aufgeführt (Begründung siehe oben).

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

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

#### Literaturverzeichnis

- [1] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® PEN, Wedel November 2016
- [2] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® 50 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze, Wedel Februar 2017
- [3] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® Injektionslösung 7,5 mg/ml, Wedel September 2017
- [4] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® Tabletten, Wedel November 2014
- [5] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Trexject® 10 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze, Wedel Mai 2017
- [6] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Leflunomid medac 20 mg Filmtabletten, Wedel Juni 2017
- [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: Ixekizumab (Taltz<sup>®</sup>). Modul 1, o.O. 2018
- [9] Lilly Deutschland GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Ixekizumab (Taltz $^{\otimes}$ ). Modul 2, o.O. 2018
- [10] Lilly Deutschland GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Ixekizumab (Taltz<sup>®</sup>). Modul 3A, o.O. 2018
- [11] Lilly Deutschland GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Ixekizumab (Taltz®). Modul 4A, o.O. 2018
- [12] Gemeinsamer Bundesausschuss, Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: 2018-03-01-D-343 Ixekizumab, o.O. 2018
- [13] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Ixekizumab (Psoriasis Arthritis) Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Dossierbewertung, Köln 2018 (= IQWiG-Berichte Nr. 631)
- [14] Coates LC et al., Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. Arthritis Rheumatol. 2016 Jan 8. doi: 10.1002/art.39573. [Epub ahead of print]
- [15] Gossec L et al., European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. Ann Rheum Dis. 2016;75:499-510
- [16] Coates LC et al., Methotrexate Efficacy in the Tight Control in Psoriatic Arthritis Study. J Rheumatol 2016;43;356-361
- [17] Asiri A et al., The effectiveness of leflunomide in psoriatic arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2014;32:728-731
- [18] Behrens F et al., Leflunomide in Psoriatic Arthritis: Results From a Large European Prospective Observational Study. Arthritis Care & Research 2013;65:464-470

- [19] Zink A / Albrecht K, Wie häufig sind muskuloskeletale Erkrankungen in Deutschland? ZRheumatol 2016;75:346–353
- [20] Braun J et al. Comparison of the Clinical Efficacy and Safety of Subcutaneous Versus Oral Administration of Methotrexate in Patients With Active Rheumatoid Arthritis. Results of a Six-Month, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Controlled, Phase IV Trial. Arthritis Rheum. 2008;58:73-81
- [21] 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
- [22] Pichlmeier U, Heuer KU. Subcutaneous administration of methotrexate with a prefilled autoinjector pen results in a higher relative bioavailability compared with oral administration of methotrexate. Clin Exp Rheumatol. 2014;32:563-571
- [23] Warren RB et al., An intensified dosing schedule of subcutaneous methotrexate in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis (METOP): a 52 week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2017;389:528-537
- [24] Hazlewood GS, et al., The comparative effectiveness of oral versus subcutaneous methotrexate for the treatment of early rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2015;0:1–6
- [25] Scott DGI et al., Retrospective evaluation of continuation rates following a switch to subcutaneous methotrexate in rheumatoid arthritis patients failing to respond to or tolerate oral methotrexate: the MENTOR study. Scand J Rheumatol 2014;43:470-476

# 5.4 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	22. Juni 2018
Stellungnahme zu	Ixekizumab (Taltz®)
	Vorgangsnummer 2018-03-01-D-343
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
	Mainzer Straße 81
	65189 Wiesbaden

### Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einleitung Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Juni 2018 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Ixekizumab (Taltz®) veröffentlicht (https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/350).	
Ixekizumab ist, allein oder in Kombination mit Methotrexat, zugelassen für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben.	
Es ergeben sich daraus drei Subpopulationen:	
<ol> <li>Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis bei denen keine ungünstigen Prognosefaktorenb vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat) ansprachen oder diese nicht vertragen haben</li> </ol>	
bDMARD-naive Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis     Arthritis, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist	
3. Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben	
Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA für Subpopulation (1) alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (Methotrexat oder Leflunomid als Mono- oder Kombinationstherapie), für Subpopulation (2) ein TNF-α-Hemmer (Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) ggf. in Kombination mit Methotrexat, und für Subpopulation (3) einen Wechsel auf ein anderes bDMARD (Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) ggf. in Kombination mit Methotrexat, fest.	
Aufteilung des Anwendungsgebiets in Subpopulationen	
Originalwortlaut:	
Dossierbewertung A18-14, S. 11:	
"Im Verlauf der Bewertung des Dossiers hat der G-BA die Fragestellungen und die zweckmäßigen Vergleichstherapien für die Nutzenbewertung von Ixekizumab bei Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis angepasst [3]. Der pU geht im Dossier gemäß Beratung durch den G-BA von den folgenden 2 Fragestellungen aus: a. Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorherige Therapie mit einem DMARD ansprechen und b. Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorherige Therapie mit bDMARD ansprechen. Während Fragestellung b. identisch mit der Fragestellung 3 laut Tabelle 4 ist, stellen die Fragestellungen 1 und 2 eine Aufteilung	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
der ursprünglichen Fragestellung a. dar. Das vom pU vorgelegte Dossier enthält die Beschreibung des Zusatznutzens von Ixekizumab bei Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die unzureichend auf eine vorherige Therapie mit einem DMARD ansprechen, wobei er davon ausgeht, dass dies diejenigen Patientinnen und Patienten sind, die erstmals für die Behandlung mit einem bDMARD infrage kommen (Fragestellung 2). Als zweckmäßige Vergleichstherapie wählt er Adalimumab. Diese Unterlagen sind auch nach Änderung der Patientengruppen und der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA relevant, in der Nutzenbewertung wird aber geprüft, ob in die relevanten Studien Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die eigentlich Fragestellung 1 zuzuordnen sind. Weder für Fragestellung 1 noch für Fragestellung 3 bestimmt der pU eine zweckmäßige Vergleichstherapie."	
Anmerkung:	
Eine rechtzeitige Mitteilung über eine Änderung der Fragestellungen und zweckmäßigen Vergleichstherapien vor dem Hintergrund der Planungssicherheit des pharmazeutischen Unternehmers und dem mit der Dossiererstellung verbundenen Aufwands wäre wünschenswert. Eine Änderung nach Abgabe des Nutzendossiers durch den pharmazeutischen Unternehmer nimmt diesem die Möglichkeit, rechtzeitig mit der notwendigen Sorgfalt auf die neuen Rahmenbedingungen zu reagieren; konkret war es dem pharmazeutischen Unternehmer nicht möglich, Fragestellung 1 zu beantworten, da diese zum Zeitpunkt der Dosiererstellung diesem nicht bekannt war. Vor dem Hintergrund, dass die für die Entscheidung des	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA zugrunde liegende Leitlinie bereits seit 2016 existiert, ist diese Vorgehensweise nicht nachvollziehbar (1).	
Patientenrelevanz von PASI 75 und PASI 90	
Originalwortlaut:  Dossierbewertung A18-14, S. 52: "Wie oben beschrieben, gehen in die Auswertung des PASI Informationen zu Ausmaß und zur Schwere dieser Symptomatik an verschiedenen Körperregionen ein. Diese Informationen werden zu einem einzelnen Gesamtwert zusammengefasst. Aufgrund der derartigen Integration der Werte gibt der finale PASI-Wert allein keine genaue Auskunft über die Lokalisation der betroffenen Körperstellen. Diese ist für die Einschätzung des patientenrelevanten Therapieerfolgs einer Psoriasistherapie bedeutsam, da auch bei einer Reduktion des PASI-Wertes möglicherweise Symptomausprägungen an verschiedenen Körperstellen wie zum Beispiel Kopf oder Genitalbereich verbleiben, deren Betroffenheit von Patientinnen und Patienten als besonders beeinträchtigend empfunden wird. Aufgrund der Anlage des Instruments erlauben Auswertungen zu PASI 90 oder PASI 75 deshalb keine Rückschlüsse dazu, wie belastend die verbleibenden Symptome für die Patientinnen und Patienten sind. Auch die EMA beschreibt in ihrer Guideline die Schwierigkeit der Einschätzung der klinischen Relevanz der PASI-Änderung aufgrund der Gestaltung des Instruments [24]. Für die Nutzenbewertung wird der PASI 100 deshalb als sicher patienten-relevant eingeschätzt und herangezogen. Die Ergebnisse zum PASI 90 und PASI 75 werden ergänzend dargestellt."	
Anmerkung:	
Je höher die PASI-Reduktion, desto größer ist der Nutzen für den PsA-	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Patienten in Bezug auf eine verbesserte Symptomatik und damit einhergehend auch einer Verbesserung der Lebensqualität. Hierbei stellt der PASI 75 einen wichtigen klinischen Endpunkt dar, wie auch in einem Artikel von Mattei et al. zur Korrelation von DLQI und PASI publiziert wurde (2). Hierfür wurden 2014 in einem systematischen Review 13 randomisierte klinische Studien (RCTs) analysiert. Eine Reduktion des PASI stellte sich demnach als Prädiktor für den DLQI heraus. Die Analyse zeigte über die eingeschlossenen 13 RCTs hinweg eine positive Korrelation beider Parameter. Eine mittlere PASI-Reduktion um mindestens 75% zeigte eine deutliche Verminderung des DLQI und klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität von Patienten. Eine darüber hinausgehende PASI-Reduktion von über 90% könnte darüber hinaus für Patienten einen noch größeren Nutzen bedeuten (2). Auch der G-BA sieht PASI 75 und PASI 90 als patientenrelevante Endpunkte an (3). Daher sollten die Endpunkte PASI 90 und PASI 75 in die Nutzenbewertung mit eingeschlossen werden.	Die Endpunkte PASI 75 und PASI 90 werden zur Bewertung der Hautsymptomatik im Rahmen einer Psoriasis-Arthritis als patientenrelevant erachtet und wurden in der Nutzenbewertung berücksichtigt.
Gewicht der Psoriasis Arthritis-Patienten  Originalwortlaut: Dossierbewertung A18-14, S. 52: "Der Verbrauch von Infliximab richtet sich nach dem Körpergewicht [31]. Für seine Berechnungen legt der pU das durchschnittliche Körpergewicht von 76,3 kg gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013 zugrunde [35]."  Anmerkung:	
Der Mikrozensus ist eine statistische Erhebung und verfolgt das Ziel einer repräsentativen Abbildung der Bevölkerungsstruktur in	Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Deutschland. Bei Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Psoriasis Arthritis (PsA) ein durchschnittliches Körpergewicht von 76,3 kg (entsprechend des Mikrozensus) anzunehmen, spiegelt die Realität nicht wider und führt somit zu einer falschen Verbrauchsberechnung. Zahlreiche Studien konnten bereits belegen, dass das durchschnittliche Körpergewicht von PsA Patienten signifikant über dem der durchschnittlichen Bevölkerungsstruktur liegt. U. a. zeigten Bhole et al. in einer Populationsstudie aus dem Jahr 2012 einen um 3,5 Punkte erhöhten "Body Mass Index" (BMI) bei PsA Patienten im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung (4). Auch bei einer Untersuchung zur Prävalenz von PsA und den Risikofaktoren zur Atherosklerose konnten Kimhi et al. feststellen, dass das durchschnittliche Gewicht der PsA Patientengruppe 10,3 kg (p<0,001) über dem der gesunden Kontrollgruppe lag (5). Vergleichbare Beobachtungen konnten auch von weiteren Forschungsgruppen gemacht werden (6-8)(3-5). Weiterhin zeigte sich in einer randomisiert-kontrollierten Studie zur Behandlung von PsA mit Adalimumab, an der auch deutsche Studienzentren teilnahmen, dass das durchschnittliche Gewicht der 313 eingeschlossenen PsA Patienten 85,7 kg betrug (9). Zur korrekten Berechnung des Medikations-Verbrauchs sollte daher ein Wert herangezogen werden, der entsprechend an die Realität bei PsA-Patienten angepasst ist.	
Auswertung des NAPSI Originalwortlaut:	
Dossierbewertung A18-14, S. 53:	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
"Der pU legt Analysen des Anteils der Patientinnen und Patienten, mit einem NAPSI-Wert von 0 zu Woche 24 vor. Ein NAPSI-Wert von 0 (keine Nagelpsoriasis) ist ein sinnvolles Responsekriterium und eine entsprechende Responderanalyse stellt die bevorzugte Auswertung dar. Allerdings gehen in die vom pU herangezogenen Analysen nur diejenigen Patienten ein, die zu Studienbeginn eine Nagelpsoriasis zeigten. Diese Art der Auswertung berücksichtigt jedoch nicht, dass Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn keine Nagelbeteiligung zeigten, eine solche im Studienverlauf entwickeln können. Der pU legt zwar ebenfalls eine Responderanalyse auf Basis der gesamten Teilpopulation vor, jedoch werden dabei diejenigen Patientinnen und Patienten ohne Nagelpsoriasis zu Studienbeginn als Nichtansprecher ersetzt, obwohl offenbar auch für diese Patientinnen und Patienten Erhebungen vorliegen. Die vom pU vorgelegten Analysen können nicht herangezogen werden, denn der Anteil der Patientinnen und Patienten die als Nichtansprecher imputiert wird, wird auf Basis der im Dossier vorliegenden Informationen als zu hoch eingeschätzt."	
Anmerkung:	
Dem Vorgehen des pU wird gefolgt und stellt das übliche Vorgehen dar. Ein solches Vorgehen erlaubt eine Beurteilung der Verbesserung der Nagelbeteiligung der Patienten durch die Therapie. Eine Auswertung der Patienten, bei denen eine Nagelbeteiligung im Studienverlauf neu auftritt, lässt lediglich eine Aussage darüber zu, inwiefern eine Therapie eine Verschlimmerung der Erkrankung durch das Neuauftreten einer Nagelbeteiligung während der Behandlung wieder verbessern kann. Eine Auswertung dieser Patienten erlaubt daher keine Aussage über die Verbesserung im Vergleich zur Baseline und könnte daher zu einer	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
Verzerrung der Ergebnisse führen. Weiterhin hat der G-BA bereits in mehreren Psoriasis-Verfahren dieses Vorgehen anerkannt und somit den Endpunkt zur Nutzenableitung herangezogen.	
Nicht eingeschlossene Endpunkte zur Messung der Krankheitsaktivität: ACR 70 und DAS28-CRP	
Originalwortlaut:  Dossierbewertung A18-14, S. 47: "Der pU schließt für den Endpunkt Verbesserung der Gelenksymptomatik das Ansprechen basierend auf einer 70%igen Verbesserung gemäß ACR ein. Die 7 Kriterien des ACR basieren auf der Anzahl der druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenke, der globalen Einschätzung der Krankheitsaktivität durch die Ärztin oder den Arzt bzw. die Patientin oder den Patienten, die Beurteilung des Schmerzes und des körperlichen Funktionsstatus (HAQ-DI) durch die Patientin oder den Patienten und den CRP-Wert [10]. Die ACR-Ansprechkriterien wurden ursprünglich für die rheumatoide Arthritis entwickelt. In der vorliegenden Bewertung wird die Verringerung der Krankheitsaktivität anhand eines spezifisch für die Psoriasis Arthritis entwickelten Instruments bewertet (MDAPASI, siehe unten)."	
Dossierbewertung A18-14, S.48: "Der DAS28-CRP ist ein klinisches Konstrukt zur Bewertung der Krankheitsaktivität der rheumatoiden Arthritis und kombiniert Informationen zu druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken, bzw. CRP als Entzündungsparameter sowie der von Patientinnen und Patienten auf einer VAS angegebenen Krankheitsaktivität [11]. Auch der DAS28-CRP wurden ursprünglich für die rheumatoide Arthritis entwickelt. In der vorliegenden Bewertung wird die Verringerung der	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Krankheitsaktivität anhand eines spezifisch für die Psoriasis Arthritis entwickelten Instruments bewertet (MDAPASI, siehe unten)."	
Anmerkung: Dem Vorgehen des pU wird gefolgt, auch den ACR 70 und den DAS28-CRP zur Messung der Krankheitsaktivität mit einzubeziehen.	
Die Erhebung der Verbesserung der Gelenksymptomatik basierend auf den ACR-Ansprechkriterien wird in der regulatorischen Leitlinie des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) im Rahmen der Prüfung von Arzneimitteln in der PsA empfohlen (10). Hier wird das sogenannte ACR 20-Ansprechkriterium (entsprechend einer 20%igen Verbesserung der Gelenksymptomatik, siehe auch folgender Absatz) als primärer Endpunkt vorgeschlagen. Darüber hinaus werden eine 50%ige und 70%ige Verbesserung (ACR 50 bzw. ACR 70) als sekundäre Endpunkte von den regulatorischen Behörden unterstützt (10).	
Die Patientenrelevanz des ACR 70 und DAS28-CRP ist durch die Abdeckung bestimmter, von Patienten priorisierten Outcomes (11) einschließlich der Krankheitsaktivität, u.a. bezogen auf das muskuloskelettale Organsystem und der systemischen Inflammation, sowie des Erreichens einer größtmöglichen Reduktion bzw. Verbesserung in diesen Outcomes, gegeben.	
Die Betrachtung dieser Instrumente neben dem MDA würde somit eine umfassendere Beurteilung der Krankheitsaktivität erlauben als die Betrachtung des MDA alleine.  Nebenwirkungen TNF-Inhibitoren	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
Originalwortlaut: Ixekizumab PsA - Modul 4A: "Des Weiteren ist die Anwendung von TNF-α-Inhibitoren mit Risiken für opportunistische und andere Infektionen, Demyelinisierungskrankheiten, Reaktivierung einer Tuberkulose und einer Exazerbation einer Herzinsuffizienz assoziiert"	
Anmerkung: Diese Aussage ist korrekt. AbbVie Deutschland möchte jedoch anmerken, dass z.B. Demyelinisierungserkrankungen selten auftreten und nur bekannt sind, da seit mehr als 20 Jahren bereits über 1 Millionen Patienten mit bspw. Humira behandelt wurden. Umfangreiche Sicherheitsdaten von Burmester et al. (2013) bei 23.458 Patienten, die in 71 globalen Studien mit Adalimumab therapiert wurden, bestätigen über einen langen Zeitraum das bekannte Sicherheitsprofil von TNF-Inhibitoren (12). Die Sicherheitsdaten wurden vor Kurzem aktualisiert und stimmt mit den früheren Ergebnissen überein (13). Die Risiken der Behandlung mit TNF-Inhibitoren sind somit gut untersucht und können durch das Wissen um das Nebenwirkungsprofil, verbunden mit einem gründlichen Screening und einer kontinuerlichen Überwachung der Patienten, mitigiert werden.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie

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

#### Literaturverzeichnis

- 1. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, de Wit M, Cutolo M, Dougados M, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. Annals of the Rheumatic Diseases. 2016;75(3):499-510.
- 2. Mattei PL, Corey KC, Kimball AB. Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV. 2014;28(3):333-7.
- 3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII Beschlüsse über die Nutenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Secukinumab vom 27. November 2015.
- 4. Bhole VM, Choi HK, Burns LC, Vera Kellet C, Lacaille DV, Gladman DD, et al. Differences in body mass index among individuals with PsA, psoriasis, RA and the general population. Rheumatology. 2012;51(3):552-6.
- 5. Kimhi O, Caspi D, Bornstein NM, Maharshak N, Gur A, Arbel Y, et al. Prevalence and Risk Factors of Atherosclerosis in Patients with Psoriatic Arthritis. Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2007;36(4):203-9.
- 6. Gulati AM, Salvesen Ø, Thomsen RS, Kavanaugh A, Semb AG, Rollefstad S, et al. Change in cardiovascular risk factors in patients who develop psoriatic arthritis: longitudinal data from the Nord-Trøndelag Health Study (HUNT). RMD Open. 2018;4(1).
- 7. Love TJ, Zhu Y, Zhang Y, Wall-Burns L, Ogdie A, Gelfand JM, et al. Obesity and the risk of psoriatic arthritis: a population-based study. Annals of the rheumatic diseases. 2012;71(8):1273-7.
- 8. Ogdie A, Yu Y, Haynes K, Love TJ, Maliha S, Jiang Y, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. Ann Rheum Dis. 2015;74(2):326-32.
- 9. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EH, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis and rheumatism. 2005;52(10):3279-89.
- 10. COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP). GUIDELINE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS FOR THE TREATMENT OF PSORIATIC ARTHRITIS. 2006.
- 11. Orbai AM, de Wit M, Mease P, Shea JA, Gossec L, Leung YY, et al. International patient and physician consensus on a psoriatic arthritis core outcome set for clinical trials. Ann Rheum Dis. 2017;76(4):673-80.
- 12. Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, McIlraith MJ, Lacerda APM. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. Annals of the Rheumatic Diseases. 2013;72(4):517-24.
- 13. Burmester G, Panaccione R, Gordon K, Rosenbaum J, Arikan D, Lau W, et al. OP0233 Long-term safety of adalimumab in adult patients from global clinical trials across multiple indications: an updated analysis in 29,987 patients representing 56,951 patient-years. Annals of the Rheumatic Diseases. 2018;77(Suppl 2):165-6.

# 5.5 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (DGRH)

Datum	20.Juni 2018
Stellungnahme zu	Ixekizumab - 2018-03-01-D-343
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

#### Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Eine konsequente medikamentöse Therapie ist ein wesentlicher	
Bestandteil des Managements von Patienten mit Psoriasis Arthritis	
(PsA). Da mit den bisher vorhandenen konventionellen DMARD	
(csDMARD) und biologischen DMARD (bDMARD) nicht alle Patienten	
auf Dauer effektiv und gut behandelbar sind, besteht weiterhin ein	
Bedarf an neuen wirksamen Medikamenten - auch innerhalb der	
Gruppe der bDMARD. Der Wirkstoff Ixekizumab, ein rekombinanter	
humanisierter gegen Interleukin-17A gerichteter monoklonaler	
Antikörper, stellt eine Erweiterung der Therapieoptionen dar, die für	
viele PsA-Patienten eine nützliche Behandlungsalternative sein kann.	
Ixekizumab ist gegenwärtig bei der PsA für die Behandlung	
erwachsener Patienten zugelassen, die unzureichend auf ein oder	
mehrere DMARD angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Im	
Rahmen des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetzes liegt jetzt die	
Nutzenbewertung für Ixekizumab (Psoriasis Arthritis, IQWiG-Berichte	
Nr. 631, Lit 1) vor, zu deren Inhalten die DGRh einige Anmerkungen	
und Kritikpunkte hat.	
Es wurde in dieser Nutzenbewertung ein Vergleich von Ixekizumab mit	
zweckmäßigen Vergleichstherapien (klassische DMARD bzw. TNF-	

Allgemeine Anmerkung  alpha-Hemmer) projektiert. Die Festlegung dieser zweckmäßigen Vergleichstherapien (ZVT) erfolgte durch den G-BA anhand von drei Patientengruppen, wovon anhand der Studienauswertung nur für Gruppe zwei in dem Bericht Ergebnisse vorgelegt werden.	
Für die Fragestellung 1 ("Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat) ansprachen oder diese nicht vertragen haben") wurden alternative klassische DMARD als ZVT vorgesehen – hierfür existierten keine Studiendaten, sodass kein Beleg für einen Zusatznutzen gesehen wurde. Sowohl die Definition der Indikation wie auch der ZVT bei dieser Fragestellung sind kritisch zu hinterfragen. Sie wurden vermutlich den 2014 erstellten und 2015 publizierten EULAR Recommendations für die PsA entnommen (2). Die dort genannten Prognosefaktoren wurden auf der Basis eines Expertenkonsensus zusammengestellt, für keinen dieser Faktoren gibt es valide Daten, die eine ungünstige Prognose bei Vorhandensein tatsächlich belegen. Diese Prognosefaktoren fanden nach der Zusammenstellung für die Recommendations 2014 im Folgenden auch keine Anwendung mehr.	Zu a) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die für eine andere klassische DMARD-Therapie außer Methotrexat infrage kommen:  Führt die alleinige Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika bzw. Glukokortikoiden zu keinem ausreichenden Therapieerfolg, wird gemäß Leitlinien zunächst die Anwendung von Methotrexat empfohlen. Patienten, die eine Therapie mit Methotrexat nicht vertragen, kommen für ein anderes klassisches DMARD infrage und werden in der Regel zunächst auf Leflunomid umgestellt.  Auf Grundlage der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion stehen Prognosefaktoren bei der Psoriasis-Arthritis nicht im Fokus der weiteren Therapieentscheidung. Somit trägt die im Beschluss erfolgte Änderung der Benennung dieser Patientengruppe den Argumenten der Stellungnehmer Rechnung.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
Das Vorhandensein einer "aktiven PsA" (Voraussetzung für den Einsatz sämtlicher bDMARD) bei gleichzeitigem Fehlen sämtlicher genannter Prognosefaktoren – von denen ja nur einer vorhanden sein muss, um die Zuordnung zu dieser Gruppe zu verhindern – ist in der Praxis kaum vorstellbar, so dass diese Fragestellung allenfalls für eine	(wird voil)
verschwindend kleine Anzahl von Patienten in Frage käme.	
Zur dafür festgelegten ZVT ist festzustellen, dass ein Nutzen für eine sequentielle zweite "klassische" DMARD-Therapie, also beispielsweise Leflunomid nach vorheriger erfolgloser Mtx-Therapie oder auch für die Kombination beider Substanzen nach Monotherapie, niemals in einer Studie gezeigt werden konnte. Auch diese evidenzfreie Empfehlung in den EULAR-Recommendations basierte auf einem reinen Experten-Konsensus und wurde zum Gegenstand heftiger Kritik in den rheumatologischen Fachgremien, sie taucht in dieser Form in keinen anderen Guidelines auf. Patienten mit einer aktiven PsA, die unzureichend auf die Erstlinien-Therapie mit einem csDMARD (in der Regel Mtx) angesprochen haben, sind in der Regel bereits Kandidaten für eine bDMARD-Therapie. Nur bei wegen Unverträglichkeit abgesetzter Erstlinien-cs-DMARD-Therapie kommt tatsächlich eine alternative csDMARD-Therapie (z.B. Leflunomid nach Mtx) zum	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
Einsatz. Da sowohl die Aufteilung der Patienten mit aktiver PsA in	
solche mit und solche ohne ungünstige Prognosefaktoren artifiziell	
erscheint als auch die gewählte ZVT ohne Evidenz für Wirksamkeit ist,	
empfiehlt die DGRh, auf die Fragestellung 1 zu verzichten.	
Fragestellung 2 geht von "bDMARD-naiven Patientinnen und Patienten	
mit aktiver PsA, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARD	
angezeigt ist" aus, Es wurden hier als ZVT die TNF-Inhibitoren	
Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab (ggf. in	
Kombi mit Mtx) gewählt. Zur Bewertung für diese Fragestellung wurde	
die randomisierte doppelblinde Parallelgruppenstudie RHAP (3, auch	
als SPIRIT-P1 bekannt) herangezogen, in der Biologika-naive Patienten	
entweder mit Ixekizumab oder Adalimumab (teilweise in Kombi mit Mtx)	
behandelt wurden. Aus der gesamten Studien-Population wurden für	
die Bewertung Patienten ohne Vorbehandlung mit einem csDMARD	
ausgeschlossen. Als weitere Teilpopulation wurden Patienten mit	
mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis ausgeschlossen, da das	
in der Studie angewendete vierwöchige Dosierungsintervall für	
Patienten mit diesem Merkmal nicht zugelassen ist. So blieben für die	
Nutzenbewertung aus der Gesamtpopulation 51 Patienten unter	
Ixekizumab und 56 unter Adalimumab übrig.	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
Bei der Nutzenbewertung auf der Basis dieser Studienpopulation wurde	
ein Zusatznutzen im Vergleich zur ZVT grundsätzlich sowohl im Bericht	
des IQWiG wie auch im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	
für die Endpunkte Hautsymptomatik (PASI 100), Enthesitis sowie	
Anzahl der druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenke	
festgestellt, unter Nebenwirkungen im Endpunkt "allgemeine	
Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort" im IQWiG-	
Bericht ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Ixekizumab. In der	
Bewertung der einzelnen Endpunkte und der gesamten	
Schlussfolgerung ergeben sich zwischen der Einschätzung des IQWiG	
und des pU in erster Linie bezüglich des Zusatznutzens relevante	
Unterschiede.	
Bezüglich der signifikanten Vorteile von Ixekizumab im Vergleich mit	Sowohl in der Remission der Hautsymptomatik (PASI 100) als auch im PASI 90-Response zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil
Adalimumab im Endpunkt PASI 100 stuft das IQWiG den Hautbefall	zugunsten von Ixekizumab gegenüber Adalimumab (PASI 100: RR 1,92
(psoriatische Plaques) in der Zielpopulation als "nicht schwerwiegend"	[95%-KI 1,06; 3,50]; p-Wert = 0,029; PASI 90: RR 2,04 [95%-KI 1,20; 3,46]; p-Wert = 0,006). Im PASI 75-Response ergeben sich hingegen
ein. Beim Hautbefall handelt es sich um einen Kernbefund der PsA, der	keine statistisch signifikanten Unterschiede.
für viele Patienten mit erheblichem Leidensdruck verbunden ist und	Die Aussagekraft der Vorteile im PASI 100 und PASI 90 lässt sich
dementsprechend aus Sicht der Fachgesellschaft als schwerwiegend	jedoch nur schwer beurteilen, da bei der Analyse ausschließlich Patienten mit einer leichten Plaque-Psoriasis berücksichtigt wurden und
einzustufen ist. Das Erreichen der PASI 100-Marke entspricht zwar in	damit explizit für den Endpunkt der Hautsymptomatik keine repräsentative Auswahl des Patientenkollektivs vorlag.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Anbetracht des chronischen Charakters der Erkrankung nicht einer	
Heilung, kommt aber einem maximal möglichen Therapieerfolg mit	
Symptomfreiheit des Patienten gleich. Aus unserer Sicht ist dieser	
Therapieerfolg mit signifikantem Unterschied zur ZVT mit "Anhaltspunkt	
für einen Zusatznutzen" unterbewertet, ein Hinweis auf Zusatznutzen	
hingegen die richtige Einstufung. Die ebenfalls festgestellte signifikante	
PASI 75- bzw90-Verbesserung werden vom IQWiG als nicht relevant	
bewertet, was ebenfalls kritisch kommentiert werden muss. Die aktuelle	
S3-Leitlinie zur Behandlung der Psoriasis (4) stellt hierzu fest, dass eine	
mindestens 75 %ige Besserung als klinisch und für den Patienten	
relevanter Parameter bei der Beurteilung der Wirksamkeit eines	
Medikamentes anzusehen ist. Auch diese Besserungsgrade sind	
dementsprechend als Belege für den Zusatznutzen von Ixekizumab	
gegenüber der ZVT zu betrachten.	
Wie die Hautbeteiligung ist die Enthesitis ein Kernbefund der PsA, dem	Die statistisch signifikanten Effekte von Ixekizumab im Endpunkt
heute eine zentrale Rolle in der Pathogenese der Erkrankung	Enthesitis werden im Ausmaß als gering eingestuft.
zugeschrieben wird (5). Für viele Patienten stellt sie die am meisten	
beeinträchtigende und am schwierigsten zu behandelnde Manifestation	
der PsA mit engem Bezug zu verminderter Lebensqualität dar	
(Übersicht bei 6). Die für den Zusatznutzen herangezogene	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
Studienpopulation weist im Schnitt einen hohen Anteil an enthesitischen	
Lokalisationspunkten (etwa die Hälfte der untersuchten Punkte	
betreffend) auf. In Anbetracht der großen Bedeutung dieser	
Manifestation und des nicht unerheblichen Befallsausmaß bei den	
Patienten der beurteilten Studienpopulation erschließt sich die	
Zuordnung zur Endpunktkategorie "nicht schwerwiegend" im IQWiG-	
Bericht nicht. Dies gilt umso mehr, als zur (indirekten) Begründung nur	
das Konstrukt einer Annahme herangezogen wird ("eine mehr als	
geringe Verbesserung in den Endpunkten Enthesitis sowie Anzahl	
druckschmerzhafter/geschwollener Gelenke hätte sich zumindest in	
einzelnen der genannten patientenberichteten Endpunkte spiegeln	
müssen). Aus Sicht der Fachgesellschaft ist diese Manifestation	
unbedingt als schwerwiegend einzuschätzen. Der Hinweis auf einen	
Zusatznutzen anstatt des Anhaltes dafür erscheint uns hier aufgrund	
der signifikanten Vorteile für Ixekizumab gerechtfertigt.	
Demgegenüber kommt die DGRh bei der Bewertung der Endpunkte	Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis einer randomisierten, doppelblinden und direktvergleichenden Studie. Aus
Anzahl geschwollener bzw. druckschmerzhafter Gelenke sowie	der Studie konnte jedoch nur der Teil der eingeschlossenen Patienten
allgemeiner Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort zu	für die Nutzenbewertung herangezogen werden, bei dem die Arzneimittel zulassungskonform eingesetzt worden sind und die
keiner abweichenden Einschätzung im Vergleich zur Bewertung durch	aufgrund der Vortherapien die Charakteristika der zu bewertenden
den IQWiG-Bericht (Anhaltspunkt für Zusatznutzen bzw. Hinweis auf	Patientenpopulation erfüllten. Somit konnten von den ursprünglich 208 eingeschlossenen Patienten nur 51 Patienten im Ixekizumab-Arm und

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
höheren Schaden). Zusammengenommen ergibt sich aus unserer Sicht	56 Patienten im Adalimumab-Arm berücksichtigt werden.
in der Fragestellung 2 nicht ein Anhaltspunkt, sondern ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.	Zudem liegen für Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis und gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis keine verwertbaren Daten vor, da diese in der Studie über einen Zeitraum von 24 Wochen nicht zulassungskonform im Rahmen der Psoriasis-Arthritis-Therapie behandelt wurden. Auch wenn nicht davon ausgegangen werden kann, dass dieses Patientenkollektiv grundlegend von dem zu bewertenden Patientenkollektiv abweicht, ist die Aussagekraft der vorgelegten Ergebnisse mit Unsicherheiten behaftet.
	Des Weiteren ist festzuhalten, dass der pharmazeutische Unternehmer im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens lediglich korrigierte Analysen zu jenen Endpunkten vorgelegt hat, bei denen sich bereits im Dossier ein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt hatte. Aufgrund der ungleichen Analyseverfahren ist von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen.
	Insgesamt erfolgt daher trotz des Vorliegens einer randomisierten, doppelblinden und direktvergleichenden Studie eine Einstufung der Aussagesicherheit auf einen Anhaltspunkt.
Der Vollständigkeit halber ist die dritte Fragestellung mit der Indikation	
"Patientinnen und Patienten mit aktiver PsA, die unzureichend auf eine	
vorherige Therapie mit bDMARD ansprachen oder diese nicht vertragen	
haben" aufzuführen. Hier wurde als ZVT der Wechsel auf ein anderes	
bDMARD festgelegt. Da für dieses Szenario keine Studie vorgelegt	
wurde, gilt hier ein Zusatznutzen als nicht belegt, was nachvollzogen	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
werden kann.	
Zusammengefasst begrüßt die DGRh die generelle Einschätzung des IQWiG, dass Ixekizumab bei der Behandlung der PsA in Relation zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einen Zusatznutzen bietet. Das Ausmaß dieses Zusatznutzens wird nach unserer Meinung aufgrund	
der zu geringen Bewertung der Besserung relevanter Parameter (PASI 100, Enthesitis) im vorliegenden Bericht insgesamt zu niedrig eingeschätzt. Es wird empfohlen, auf die Fragestellung 1 nach gegenwärtigem Stand der Erkenntnis zu verzichten, da weder die Orientierung an den genannten ungünstigen Prognosefaktoren noch die hier gewählte ZVT evidenzbasiert nachvollzogen werden kann.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGRh

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

#### Literaturverzeichnis

- 1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Nutzenbewertung Ixekizumab (Psoriasis Arthritis). IQWiG-Berichte Nr. 631, 30.5.2018.
- 2. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update Ann Rheum Dis 2015; doi:10.1136/annrheumdis-2015-208337.
- 3. Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT et al. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. Ann Rheum Dis 2017; 76: 79 87.
- 4. Nast A, Amelunxen L, Augustin M et al. S3 Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update 2017. AWMF-Register Nr. 013/001.
- 5. Barnas JL, Ritchlin CT. Etiology and Pathogenesis of Psoriatic Arthritis. Rheum Dis Clin N Am 2015; 41: 643 663.
- 6. Kaeley GS, Eder L, Aydin SZ et al. Enthesitis: A hallmark of psoriatic arthritis. Semin Arthritis Rheum 2018; doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.12.008

#### 5.6 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	21. Juni 2018
Stellungnahme zu	Ixekizumab / Taltz <sup>®</sup>
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Am 01.03.2018 hat für Ixekizumab auf Grundlage des von der Lilly Deutschland GmbH eingereichten Dossiers das Bewertungsverfahren nach § 35a SGB V begonnen.

Am 01.06.2018 hat der G-BA den IQWiG-Bericht (Nr. 631) zur Dossierbewertung von Ixekizumab (Indikation Psoriasis Arthritis) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V veröffentlicht.

Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer nimmt die Novartis Pharma GmbH gemäß Kap. 5 § 19 VerfO G-BA zu folgendem allgemeinem Aspekt der o.g. Nutzenbewertung Stellung:

• Berücksichtigung der NAPSI-Responderanalysen

#### Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Berücksichtigung der NAPSI-Responderanalysen	
Das IQWiG erkennt die Patientenrelevanz der NAPSI 100-Responderanalysen in seiner Nutzenbewertung an. Dennoch werden die Analysen nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Das IQWiG führt hierfür als Begründung an, dass die Daten nicht verwertbar seien, nachdem sich die Auswertungen im Dossier ausschließlich auf die Teilpopulation der Patienten, die bereits zu Studienbeginn eine Nagelbeteiligung zeigten, beziehen.	
Aus Sicht der Novartis Pharma GmbH entspricht die Beschränkung der NAPSI-Analysen auf Patienten, die bereits zu Studienbeginn eine Nagelbeteiligung aufwiesen, dem üblichen Vorgehen in bisher durchgeführten klinischen Studien.	
Zudem ist die Auswertung der NAPSI-Response nur dann sinnvoll, wenn der Baseline-Wert > 0 ist. Bei Patienten, die vor Behandlungsbeginn keine Nagelerscheinungen zeigen, kann ein vollständiges Abheilen aller Nagelerscheinungen (NAPSI 100-Response) als Ergebnis der Behandlung nicht gezeigt werden. Diese Patienten dennoch in die Analyse der NAPSI 100-Response mit aufzunehmen, würde zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen. Dagegen ist die von der Lilly Deutschland GmbH im Dossier durchgeführte Analyse für den unverzerrten Nachweis der Wirksamkeit von Ixekizumab bezüglich Nagelerscheinungen bei Patienten mit Nagelbeteiligung geeignet.	
Fazit:	
Aus Sicht der Novartis Pharma GmbH sollten NAPSI- Responderanalysen für die Teilpopulation bestehend aus Patienten, die	

## Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
bereits zu Studienbeginn eine Nagelbeteiligung zeigten, in die Bewertung des Zusatznutzens von Ixekizumab einbezogen werden.	

## 5.7 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH

Datum	22.06.2018
Stellungnahme zu	Ixekizumab/Taltz®
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

A	Ilgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
h d V ir	Der von Janssen-Cilag vertriebene Antikörper Ustekinumab, ein umaner monoklonaler IgG1k-Antikörper gegen Interleukin 12/23, ist für lie Behandlung der aktiven psoriatischen Arthritis zugelassen [1]. Vor diesem Hintergrund ist Janssen-Cilag berechtigt zur Stellungnahmen dem Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von Ixekizumab zur Behandlung der psoriatischen Arthritis und nimmt wie folgt Stellung.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossie r lxekizu mab Modul 3	Anmerkung: "Auch wenn klinische Studien eine gute Wirksamkeit von Ustekinumab auf die Hautmanifestationen zeigten, scheinen die ACR-Ansprechraten unter Ustekinumab niedriger als unter TNF-α-Inhibitoren zu sein [96-99]."	
Seite 32, Zeile 37-40	Position Janssen-Cilag:  Um die im Modul 3 von Ixekizumab getroffene Aussage zur relativen Wirksamkeit von Ustekinumab hinsichtlich des ACR-Ansprechens zu entkräften, legt Janssen zum einem dar, dass die im Modul 3 als Referenz herangezogenen Quellen eine solche Aussage weder unterstützen noch zulassen und zieht zum anderen zusätzlich eine Netzwerkmetaanalyse heran, die u.a. ACR-20 Ansprechraten von Ustekinumab und TNF-Inhibitoren untersucht.	
	<ul> <li>Cantini et al. (2017) (zitierte Quelle 96 im Modul 3) ist ein systematischer Review, der zwar eine solche Aussage macht, hierfür aber eine weitere Quelle, Acosta et al. (2014), zugrunde legt. Acosta et al. stellt die Aussage zu niedrigen Ansprechraten von Ustekinumab im Vergleich zu TNF- Inhibitoren allerdings nicht auf. Es handelt sich bei dieser Quelle wiederum um einen systematischen Review, der</li> </ul>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ergebnisse placebokontrollierter Studien zur Wirksamkeit biologischer und konventioneller Therapien (u.a.) auf die Gelenkbeteiligung bei der psoriatischen Arthritis darstellt. Indirekte Vergleiche zwischen verschiedenen aktiven Therapien oder Abwägungen unterschiedlicher Wirksamkeiten gemessen anhand der ACR Ansprechraten werden in diesem Artikel nicht durchgeführt, noch lassen sich aus den gezeigten Daten Aussagen zur relativen Wirksamkeit untereinander ableiten [2, 3].	
	<ul> <li>Kavanaugh et al. (2014) (zitierte Quelle 97 im Modul 3) beschreibt eine integrative Analyse der radiographischen Daten der zwei placebokontrollierten Ustekinumab Studien. Daten und Aussagen zu ACR Ansprechraten von Ustekinumab sind in dieser Publikation nicht zu finden [4].</li> </ul>	
	<ul> <li>Ritchlin et al. (2014) und McInnes et al. (2013) (zitierte Quellen 98 und 99 im Modul 3) berichten jeweils über die Wirksamkeit und Sicherheit von Ustekinumab im Vergleich zu Placebo von den beiden pivotalen Studien PSUMMIT 1 und PSUMMIT 2. Da in keinen der beiden Studien ein Vergleich zwischen Ustekinumab und TNF-Inhibitoren stattfindet, lassen sich auch aus diesen beiden Publikationen keine belastbaren Daten zu niedrigeren ACR Ansprechraten von Ustekinumab im Vergleich zu TNF-Inhibitoren ableiten [5, 6].</li> </ul>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul> <li>Da derzeit direkt vergleichende Studien zu Ustekinumab gegenüber TNF-Inhibitoren nicht vorliegen, wird zur Untersuchung der relativen Wirksamkeit von Ustekinumab im Vergleich zu TNF-Inhibitoren die Netzwerkmetaanalyse von Van Sanden et al. (2014) herangezogen.</li> </ul>	
	Die in die Netzwerkmetaanalyse eingeschlossenen Studien wiesen sehr unterschiedliche Placebo-Ansprechraten auf, insbesondere in den Studien zu Ustekinumab und Certolizumab Pegol wurden wesentlich höhere Placebo-Raten beobachtet als in den Studien zu TNF-Inhibitoren. Die einem indirekten Vergleich zugrundeliegende Annahme einer ausreichenden Ähnlichkeit und Homogenität der Studien war somit verletzt. Der Einfluss des Baselinerisikos hinsichtlich der unterschiedlichen Placebo-Ansprechraten auf den ACR-Behandlungseffekt wurde mittels Regressionsanalyse geprüft. Der gefundene negative Korrelationskoeffzient indizierte, dass hohe Placebo-Raten mit einem niedrigeren Behandlungseffekt assoziiert waren. Ohne Korrektur des Baselinerisikos in der Netzwerkmetaanalyse sind somit verzerrte Ergebnisse möglich. Daher adjustierten Van Sanden et al. im Rahmen einer Meta-Regression das Baselinerisiko hinsichtlich der unterschiedlichen Placebo-Ansprechraten und stellten die adjustierten Ergebnisse der Netzwerkmetaanalyse den	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	nicht-adjustierten Ergebnissen gegenüber. Nach der Adjustierung zeigte Ustekinumab zu Woche 12, 16 und 24 eine vergleichbare Wirksamkeit gemessen anhand des ACR-20 Ansprechens wie TNF-Inhibitoren [7, 8].	
	In der Gesamtschau lässt sich die im Ixekizumab-Dossier aufgestellte Aussage niedrigerer ACR Ansprechraten unter Ustekinumab im Vergleich zu TNF-Inhibitoren nicht aufrechterhalten.	

#### Literaturverzeichnis

- 1. Jansssen. 2017. STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Verfügbar unter: <a href="www.fachinfo.de">www.fachinfo.de</a>, abgerufen am: 18.06.2018.
- 2. Cantini, F., Niccoli, L., Nannini, C., Cassara, E., Kaloudi, O., Giulio Favalli, E., et al. 2017. Second-line biologic therapy optimization in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. Semin Arthritis Rheum. Oct;47(2):183-92.
- 3. Acosta Felquer, M. L., Coates, L. C., Soriano, E. R., Ranza, R., Espinoza, L. R., Helliwell, P. S., et al. 2014. Drug therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a systematic review. J Rheumatol. Nov;41(11):2277-85.
- 4. Kavanaugh, A., Ritchlin, C., Rahman, P., Puig, L., Gottlieb, A. B., Li, S., et al. 2014. Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials. Ann Rheum Dis. Jun;73(6):1000-6.
- 5. Ritchlin, C., Rahman, P., Kavanaugh, A., McInnes, I. B., Puig, L., Li, S., et al. 2014. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. Ann Rheum Dis. Jun;73(6):990-9.
- 6. McInnes, I. B., Kavanaugh, A., Gottlieb, A. B., Puig, L., Rahman, P., Ritchlin, C., et al. 2013. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. Lancet. Aug 31;382(9894):780-9.
- 7. Van Sanden, S., Diels, J., Van Laer, L. J., Hemels, M. Network meta-analysis with baseline risk adjustment to assess the relative efficacy of ustekinumab in adult patients with active psoriatic arthritis. 2014a. ISPOR 17th Annual European Congress, 8-12 November 2014; Amsterdam, The Netherlands. 2014. p. Poster PMS3. Verfügbar unter:

  <a href="https://www.ispor.org/ScientificPresentationsDatabase/Presentation/53144?pdfid=381">https://www.ispor.org/ScientificPresentationsDatabase/Presentation/53144?pdfid=381</a>
  64, abgerufen am: 21.06.2018.
- 8. Van Sanden, S., Diels, J., Van Laer, J., Hemels, M. 2014b. Network Meta-Analysis With Baseline Risk Adjustment To Assess The Relative Efficacy Of Ustekinumab In Adult Patients With Active Psoriatic Arthritis. Value Health. Nov;17(7):A373.

## 5.8 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Datum	22.06.2018
Stellungnahme zu	Ixekizumab (Taltz®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

#### Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund	
Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01.06.2018 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für das neue Anwendungsgebiet des Wirkstoffs Ixekizumab (Taltz®) von Lilly Deutschland GmbH veröffentlicht.	
Ixekizumab im neuen Anwendungsgebiet ist allein oder in Kombination mit Methotrexat, zugelassen für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben.	
Die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde vom G-BA im laufenden Bewertungsverfahren geändert. In der neuen Festlegung unterscheidet der G-BA drei Patientengruppen:	
Für (a) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum ansprachen oder diese nicht vertragen haben, legte er alternative klassische DMARDs als zVT fest.	
Für (b) bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDS angezeigt ist, legte der G-BA die TNF-alpha-Hemmer (Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) ggf. in Kombination mit Methotrexat fest.	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Für (c) Patienten, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben, wurde der Wechsel auf ein anderes bDMARD ggf. in Kombination mit Methotrexat als zVT festgelegt.	
In seiner Nutzenbewertung unterscheidet das IQWiG drei Fragestellungen, die der Festlegung der zVT durch den G-BA entsprechen. Dabei sieht das IQWiG für die Patientengruppe (b) einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Der Zusatznutzen ergibt sich dabei aus einer Gesamtabwägung der positiven Effekte bei Morbiditätsendpunkten Hautsymptomatik (PASI 100), Enthesitis sowie Anzahl druckschmerzhafter / geschwollener Gelenke bzw. der negativen Effekte bei spezifischen UEs (allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort).	
Für die Fragestellungen (a) und (c) sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an. Hier seien keine relevanten Daten vorgelegt worden.	
Maßgebliche Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im laufenden Verfahren: unfair und intransparent	
Der G-BA hat während der bereits laufenden Nutzenbewertung seine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapien und die Aufteilung in Patientengruppen maßgeblich verändert.	
Für die Erstellung des Dossiers ging der Hersteller gemäß der zuvor erfolgten Beratung durch den G-BA von der folgenden	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Festlegung der zVT und der entsprechenden Aufteilung in zwei Patientengruppen aus:	
(a.) Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorherige Therapie mit einem DMARD ansprechen und	
(b.) Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorherige Therapie mit einem biotechnologisch hergestellten (b)DMARD ansprechen.	
Die Patientengruppe (a.) wurde jedoch im laufenden Verfahren aufgeteilt in:	
(a1) Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat (MTX)) ansprachen oder diese nicht vertragen haben mit der zVT "Alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (MTX oder Leflunomid als Mono- oder Kombinationstherapie)" sowie	
(a2) bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDS angezeigt ist mit der zVT "ein TNF-alpha-Hemmer (Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) ggf. in Kombination mit Methotrexat."	
Damit ist festzustellen, dass der Hersteller nicht mehr die Möglichkeit hatte, die geänderten Fragestellungen im Dossier zu bearbeiten. Aus Sicht des vfa sind Änderungen von G-BA Anforderungen im laufenden Verfahren unfair, da dem Hersteller die Möglichkeit genommen wird, darauf reagieren zu können. Im	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
weiteren Verlauf des Verfahrens sollte der G-BA dieser Änderung deshalb angemessen Rechnung tragen.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
Grundsätzlich ist anzumerken, dass es aufgrund von ad hoc-Änderungen zunehmend schwer wird die AMNOG-Nutzenbewertung für den pU zu verlässlich zu planen. Die pU benötigen jedoch verlässliche Rahmenbedingungen, um neben dem arzneimittel-rechtlichen Zulassungsverfahren auch Marktzugang und Nutzenbewertung in Deutschland sicher planen zu können. Kurzfristige Änderungen von Verfahrensvorgaben durch den G-BA sind unfair und wirken sich häufig zum Nachteil der Hersteller aus. Die Studienplanung und -durchführung, die Datenauswertung und Dossiervorbereitung sind ein mehrjährig koordinierter Prozess, der nicht durch ad hoc-Änderungen bei wichtigen Anforderungen (wie der zweckmäßigen Vergleichstherapie) einfach über den Haufen geworfen werden darf. Der G-BA sollte für die Nutzenbewertung verlässliche Rahmenbedingungen sichern und die berechtigten Planungsbelange der pharmazeutischen Unternehmer nicht restlos aus dem Blick verlieren.	
Kritisch anzumerken ist ebenfalls, dass die Festlegung der zVT sowie die Gründe für die Änderung der zVT insgesamt intransparent und nicht nachvollziehbar sind. Die vom G-BA veröffentlichten "Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie" enthalten zwar Angaben zur Recherchestrategie sowie zu den Ergebnissen dieser Recherche. Die Herleitung und abschließende Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird jedoch nicht hinreichend erklärt bzw.	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
begründet. Um die Entscheidung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie besser nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA bei Veröffentlichung der Nutzenbewertung zusammen mit den "Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie" zur Verfügung gestellt werden.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

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

Literatur:

Datum	22.06.2018
Stellungnahme zu	Ixekizumab (Psoriasis-Arthritis), Nr. 631, A18-14, Version 1.0, Stand: 30.05.2018
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

#### Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Prävalenz der Psoriasis-Arthritis (PsA) in Deutschland wird mit bis zu 20 % der Psoriasis-Patienten angegeben (1-3).	
Mit dem Interleukin-Antagonisten Ixekizumab wurde ein weiteres biologisch hergestelltes Arzneimittel für diese Patientengruppen zugelassen und in den Markt eingeführt.	
Ixekizumab ist zugelassen allein oder in Kombination mit Methotrexat für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver PsA, die unzureichend auf eine oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (Disease-modifying Antirheumatic Drug, DMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben (4).	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung S. 3, Tab. 2	Zweckmäßige Vergleichstherapie  Im Verlauf der Bewertung des Dossiers hat der G-BA die Fragestellungen und die zweckmäßigen Vergleichstherapien (ZVT) für die Nutzenbewertung von Ixekizumab bei Patienten mit aktiver PsA angepasst. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) geht im Dossier gemäß Beratung durch den G-BA von den folgenden zwei Fragestellungen aus:  a) Patienten, die unzureichend auf eine vorherige Therapie mit einem DMARD ansprechen und b) Patienten, die unzureichend auf eine vorherige Therapie mit einem biotechnologisch hergestellten DMARD (bDMARD) ansprechen.  Während Fragestellung b) identisch mit der Fragestellung 3 laut Tabelle 2 der Dossierbewertung des IQWiG ist, stellen die Fragestellungen 1 und 2 eine Aufteilung der ursprünglichen Fragestellung a) dar. Das vom pU vorgelegte Dossier enthält die Beschreibung des Zusatznutzens von Ixekizumab bei Patienten mit aktiver PsA, die unzureichend auf eine vorherige Therapie mit einem DMARD ansprechen, wobei der pU davon ausgeht, dass dies diejenigen Patienten sind, die erstmals für die Behandlung mit einem bDMARD infrage kommen (Fragestellung 2). Diese Daten sind auch nach Änderung der Patientengruppen und der ZVT durch den G-BA relevant.  Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung		chlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Tabelle: Fragestellung der Nutzenbewertung von Ixekizumab		on Ixekizumab	
	Fragestellung	Indikation	ZVT <sup>a</sup>	
	1	Patienten mit aktiver PsA bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren <sup>b</sup> vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inkl. Methotrexat) angesprochen oder diese nicht vertragen haben	alternative klassische DMARDs, sofern geeignet (Methotrexat oder Leflunomid als Mono- oder Kombinationstherapie)	
	2	bDMARD-naive Patienten mit aktiver PsA, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist		
	3	Patienten mit aktiver PsA die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben	Wechsel auf ein anderes bDMARD (Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) ggf. in Kombination mit Methotrexat	
	aufgrund der Fe Vergleichsthera markiert. b: Ungünstige Pe erhöhte Entzünd ZVT: zweckm	jeweils die vom G-BA festgelegte ZVT. I stlegung der ZVT durch den G-BA aus m bie auswählen kann, ist die entsprechend rognosefaktoren: ≥ 5 befallene Gelenke; lungsparameter; extraartikuläre Manifesta äßige Vergleichstherapie; PsA: P h hergestelltes DMARD; DMARD	nehreren Alternativen eine de Auswahl des pU fett radiologischer Gelenkschaden; ationen, insbesondere Daktylitis Psoriasis-Arthritis; bDMARD:	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Zelle	Antirheumatikum; TNF: Tumornekrosefaktor; pU: pharmazeutischer Unternehmer  Die Festlegung der ZVT durch den G-BA erfolgt in Anlehnung an die ZVT, die er für die Indikation rheumatoide Arthritis bei anderen Bewertungen vorgegeben hat.  Ob dies dem aktuellen Stand der Wissenschaft entspricht, kann zumindest bezweifelt werden. Die aktuellen europäischen Leitlinien (5;6) zur Therapie der PsA machen die zu empfehlende Pharmakotherapie wesentlich auch von dem prädominanten Befall bei PsA abhängig (v. a. periphere Arthritis, axiale Erkrankung, Enthesitis, Daktylitis). Obwohl diese beiden Leitlinien nicht bei allen Empfehlungen kongruent sind, empfehlen doch beide z. B. bei axialer Erkrankung oder Enthesitis keine konventionellen/synthetischen (cs)DMARDs, sondern nach dem Einsatz von NSAR im Anschluss bei Therapieversagen bDMARDs. Für Fragestellung 1 müsste die ZVT je nach prädominantem Befall weiter differenziert werden: Bei axialer Erkrankung oder Enthesitis wäre der Einsatz eines zweiten klassischen DMARD nicht sinnvoll. Allerdings wird die Fragestellung 1 vom pU nicht adressiert.  Für die Fragestellung 1 (bDMARD-naiv) werden in den Leitlinien unabhängig vom Befall allgemein "Biologika" empfohlen, und konkret TNF-alpha-Inhibitoren, IL-17-Inhibitoren und IL-12/23-Inhibitoren (IL-12/23-I) genannt. Der IL-17-Inhibitor Secukinumab hat gegenüber TNF-alpha-Inhibitoren keinen Zusatznutzen gezeigt. Dass er nicht angeführt wird, ist somit nachvollziehbar. Jedoch gibt es nach Auffassung der AkdÄ keinen Grund, Ustekinumab (IL-12/23-I) als ZVT nicht zu benennen, insbesondere wenn man die Literaturaufbereitung durch den	Zu Patientenpopulation b) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die bDMARD-naiv sind und für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist:  Für Patienten, die auf Methotrexat oder Leflunomid (wenn Methotrexat nicht vertragen wurde oder kontraindiziert war) nicht ausreichend angesprochen haben und die bDMARD-naiv sind, ist eine erstmalige Behandlung mit bDMARDs	
	G-BA betrachtet (7).  Für die Fragestellung 2 spielt diese Differenzierung keine Rolle. Zwar	angezeigt. Für diese Patienten wird gemäß der Therapieempfehlungen der European League Against Rheumatism (EULAR 2016) die Therapie mit einem <i>TNF-alpha-Inhibitor</i> empfohlen. Innerhalb der Wirkstoffklasse der	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	müssen sogenannte bDMARD-naive Patienten mit aktiver PsA, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist, nach Leitlinienempfehlungen nicht zwingend mit einem klassischen DMARD vorbehandelt sein; allerdings ergibt sich dies aus der Zulassung für Ixekizumab.	TNF-alpha-Inhibitoren (Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Infliximab und Golimumab) lässt sich kein klinischer Vorteil für einen der Wirkstoffe ableiten, der eine Präferenz bei der Bestimmung als zweckmäßige Vergleichstherapie stützen würde.
	Fragestellung 3 wird vom pU zwar adressiert; er legt hierfür jedoch eine placebokontrollierte Studie vor. Für diese Fragestellung hätte der G-BA die ZVT weiter unterteilen müssen in ein oder mehrere bDMARDs: nicht vertragen oder ohne Therapierfolg. Wenn nach der Gabe von zwei verschiedenen TNF-alpha-Inhibitoren keine Verbesserung des Krankheitsbildes erreicht worden wäre, könnte ein Vergleich mit Placebo eventuell akzeptiert werden.	Auch unter der Berücksichtigung, dass neben den TNF- alpha-Inhibitoren weitere Biologika mit differenzierten Wirkmechanismen für die Therapie der Psoriasis-Arthritis zugelassen sind, weisen die TNF-alpha-Inhibitoren zum derzeitigen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse für die erstmalige Anwendung eines bDMARD den höchsten Empfehlungsgrad auf.
	Die Wahl von Adalimumab unter den vom G-BA festgelegten TNF-alpha-Inhibitoren durch den pU ist nachvollziehbar.	Für bDMARD-naive Patienten, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist, werden deshalb die Wirkstoffe Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab, ggf. in Kombination mit Methotrexat, als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.
IQWiG Dossier-	Informationsbeschaffung und Studienpool	
bewertung S. 4; S. 11–12	Für die Nutzenbewertung (Fragestellung 2) wurde vom IQWiG die Studie SPIRIT-1 herangezogen.	
J. 11-12	Für die Fragestellungen 1 und 3 liegen für das IQWiG keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ixekizumab im Vergleich zur ZVT vor. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.	
	In der SPIRIT-1-Studie wurde Ixekizumab gegenüber Placebo und Adalimumab getestet.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Spirit-1-Studie (RHAP-Studie) (Fragestellung 2)	
	Ein-/Ausschlusskriterien	
	Eingeschlossen wurden Männer und Frauen > 18 Jahre mit seit mindestens sechs Monaten gesicherter Diagnose einer PsA (CASPAR-Kriterien), die auf csDMARDs (Methotrexat, Leflunomid, HCQ) nicht ansprechen und für die ein bDMARD allein oder in Kombination mit einem csDMARD (Methotrexat in der Mehrzahl der Fälle) indiziert wäre. 719 Patienten wurden gescreent und 417 in vier Gruppen randomisiert:	
	<ol> <li>Placebo:</li></ol>	
	Zwischen 50 bis 55 % aller Patienten erhielten Methotrexat. Bei Patienten, die kein Methotrexat erhielten, hätte die Dosis von Adalimumab auf einmal wöchentlich erhöht werden können. D. h. bei diesen Patienten lag möglicherweise keine optimale Dosierung vor, die Vergleichbarkeit kann dadurch beeinträchtigt gewesen sein.	
	Die Randomisierung in die vier Studienarme zeigte insgesamt ausgewogene Baseline-Charakteristika mit drei Ausnahmen im Adalimumab-Arm: Der BMI war hier signifikant höher als im Placebo-Arm; der Patienten-Anteil mit Daktylitis war mit 23 % signifikant niedriger als im Placebo-Arm, dagegen war der Leeds Dactylitis Index (LDI) im Adalimumab-Arm doppelt so hoch wie in der Placebo-Gruppe. Das Verzerrungspotenzial der Randomisierung wird vom IQWiG insgesamt als gering eingestuft.	
	Design	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die SPIRIT-1-Studie ist eine prospektive, doppelblinde randomisierte placebo- und aktivkontrollierte Phase-III-Studie.	
	Studiendauer	
	Die Studiendauer umfasste 24 Monate und entsprach somit den Anforderungen des G-BA für eine Nutzenbewertung in der Indikation PsA.	
	Dosierung	
	Siehe unter Ein-/Ausschlusskriterien.	
	Messinstrumente	
	Siehe unter Endpunkte.	Basis der Nutzenbewertung ist die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte randomisierte, doppelblinde und
	Statistische Auswertung	aktiv kontrollierte Studie RHAP. In den relevanten
	Die SPIRIT-1-Studie war für einen Vergleich gegenüber Adalimumab hinsichtlich Nutzen und Verträglichkeit nicht konzipiert.	Studienarmen wurde Ixekizumab mit Adalimumab verglichen.
	Weitere Aspekte	Zur Bewertung des Zusatznutzens werden ausschließlich
	Da nicht alle Patienten in der SPIRIT-1-Studie mit einem DMARD vorbehandelt waren (gemäß Zulassung für Ixekizumab notwendig), ist nur eine Teilpopulation relevant.	jene Patienten herangezogen, die zulassungskonform mit Ixekizumab behandelt wurden (160 mg initial, dann 80 mg alle vier Wochen). Gemäß der Fachinformation von
	Der pU definiert diese Teilpopulation als "ITT In-Label Population … mit unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit gegenüber einem oder mehreren csDMARD und ohne assoziierte mittelschwere bis schwere Psoriasis (Psoriasis Area and Severity Index [PASI] und Body Surface Area [BSA] ≤ 10)." Hierbei bleiben It. pU aus der Ixekizumab-	Ixekizumab sollten Patienten unzureichend auf eine vorherige Behandlung mit einem DMARD angesprochen oder dieses nicht vertragen haben. In die Studie RHAP wurden allerdings auch nicht mit einem DMARD vorbehandelte Patienten eingeschlossen. Darüber hinaus ist das in der Studie RHAP im relevanten Ixekizumab-Arm

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU Modul 4A, S. 94 ff.	Q4W-Gruppe von 107 Patienten 51 übrig und von der Adalimumab-Q2W-Gruppe 56 von 101 Patienten. Zur Bildung der relevanten Subpopulation werden die komplett DMARD-naiven Patienten (17 bzw. 14) und/oder mit mäßiger/schwerer Hautpsoriasis (44 bzw. 34) heraus gerechnet (letztere, weil sie wegen der Hautveränderungen in den ersten zwölf Wochen Ixekizumab alle zwei Wochen erhielten). Ob allerdings alle Patienten mit "past use" (22 bzw. 23) auf DMARDs nicht ausreichend angesprochen oder sie nicht vertragen haben (oder sie nur einfach nicht mehr benötigten, weil sie z. B. darauf angesprochen haben), geht aus der Herleitung der relevanten Population durch den pU nicht hervor.  Durch die Gleichsetzung "past use" mit "nicht angesprochen/vertragen" kann es nach Auffassung der AkdÄ zu einer Verzerrung bei der Bildung der relevanten Population gekommen sein.  Die relevante Teilpopulation aus der SPIRIT-1-Studie hätte auf andere Weise gebildet werden müssen: Patienten, die auf DMARDs tatsächlich nicht angesprochen haben/sie nicht vertragen haben (s. o.) und Ixekizumab von Studienbeginn an nur alle vier Wochen erhalten haben.  Eine weitere randomisierte Studie prüft Ixekizumab bei Patienten mit PsA, die auf ein oder mehrere vorherige bDMARDs nicht angesprochen haben (8) – allerdings gegen Placebo und nicht gegen einen anderen in der Indikation zugelassenen monoklonalen Antikörper. Die Studie ist somit für die Bewertung nicht relevant.	verabreichte vierwöchige Dosierungsintervall nur für Patienten ohne gleichzeitige mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis zugelassen. Jedoch waren in der Studie auch Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis eingeschlossen.  Aus diesem Grund legt der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen einer Teilpopulation vor, die zum einen nur csDMARD vorbehandelte Patienten umfasst und zum anderen diejenigen mit einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis (definiert als Psoriasis Area und Severity Index [PASI] > 10 und Body Surface Area [BSA] > 10 %) ausschließt.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung	Endpunkte bez. des Zusatznutzens	
	Mortalität	
S. 23-26	Gesamtmortalität	
	Keine Unterschiede in allen vier Studienarmen (keine Todesfälle bis Woche 24).	
	Morbidität	
	Primärer Endpunkt	
	ACR(American College of Rheumatology)20-Response nach 24 Wochen im Vergleich zu Placebo.	
	Für den primären Endpunkt ACR20 sind sowohl die beiden Ixekizumab- Dosierungen als auch Adalimumab signifikant besser als der Placebo-Arm.	
	Sekundäre Endpunkte	
	ACR50, ACR70, PASI 75, PASI 90, PASI 100, BSA, Health Assessment Questionnaire – Disability Index (HAQ-DI), van der Heijde modified Sharp score (mTSS-Veränderungen von Baseline nach 24 Wochen), DAS(Disease Activity Score)28-CRP, Leeds Enthesitis Index (LEI), Leeds Dactylitis Index-Basic (LDI-B), Itch Numeric Rating Scale (itch NRS), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI).	
	Bei den sekundären Endpunkten sind ACR50, ACR70, PASI 75, PASI 90, PASI 100, static Physician's Global Assessment (sPGA), NAPSI und BSA in allen drei Therapiearmen signifikant besser als im Placebo-Arm. Wenig Effekt zeigen die Biologika-Therapien auf Enthesitis und Daktylitis-Scores. Der DAS28-CRP verhält sich analog zu ACR20.	
	Die Röntgenstrukturänderungen (mTSS) im Vergleich zur Baseline sind	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	in allen drei Therapiearmen signifikant geringer als im Placebo-Arm (in der IQWiG-Dossierbewertung wird dieses Item nicht angeführt).	
	Obgleich die SPIRIT-1-Studie nicht für einen Vergleich von Ixekizumab und Adalimumab konzipiert wurde und deshalb auch dafür in der Publikation von Mease et al. (9) keine Berechnungen angestellt wurden (aber in der IQWiG-Dossierbewertung zu Ixekizumab), performiert Ixekizumab in ACR50, ACR70 und den drei PASI-Scores besser als Adalimumab.	
	Enthesitis (Änderung LEI vs. Ausgang):	
	<ul> <li>Ixekizumab -0,97</li> <li>Adalimumab -0,29</li> <li>Mittelwertdifferenz (MD) 0,68; p = 0,005</li> </ul>	
	Der LEI umfasst Werte von 0 (keine druckschmerzhaften Sehnenansätze) bis 6 (alle 6 untersuchten Sehnenansätze schmerzhaft).	
	Welche Änderungen als klinisch relevant anzusehen sind ("minimal clinical important difference"), ist nicht bekannt (10). Insofern ist eine MD von 0,68 schwer interpretierbar.	
	Responderanalysen (auch vom IQWiG thematisiert), z. B. mit LEI = 0, wären hilfreich; die vom pU angebotenen sind aber nicht verwertbar.	
	Die klinische Relevanz von MD = 0,68 im LEI bez. einer Besserung der Enthesitis bleibt unklar, v. a. wenn man noch berücksichtigt, dass zu Beginn in der Ixekizumab-Gruppe mit 61 % häufiger eine Enthesitis vorlag als in der Adalimumab-Gruppe mit nur 48 % (LEI > 0).	
	Druckschmerzhafte Gelenke (Änderung der Anzahl vs. Ausgang):	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul> <li>Ixekizumab -13,96</li> <li>Adalimumab -10,80</li> <li>MD 3,16; p = 0,034</li> </ul>	
	68 Gelenke wurden auf Druckschmerz untersucht. Zu Beginn sind in der Ixekizumab-Gruppe im Mittel 19 und in der Adalimumab-Gruppe im Mittel 17,54 Gelenke druckschmerzhaft, am Studienende 5,04 gegenüber 6,74 Gelenke. Die klinische Relevanz ist schwer zu beurteilen. Auch hier wären Responderanalysen (z. B. 0 Gelenke druckschmerzhaft) hilfreich, liegen aber nicht vor.	
	Die AkdÄ stimmt der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens zu.	
	Endpunkte bzgl. des Schadens	
	Unerwünschte Ereignisse (UE)	
	Die UE waren im Ixekizumab-Arm mit 68,6 % höher als im Adalimumab-Arm mit 64,3 %.	
	Schwere unerwünschte Ereignisse (SUE)	
	Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.	
	Ableitung des Ausmaßes: höherer/geringerer Schaden nicht belegt.	
	Die AkdÄ stimmt der Ableitung des Ausmaßes des Schadens zu.	
	Abbruch wegen UE	
	<ul> <li>Placebo: 1,9 %</li> <li>Ixekizumab 80 mg Q4W: 1,9 %</li> <li>Ixekizumab 80 mg Q2W: 3,9 %</li> <li>Adalimumab 40 mg Q2W: 2,0 %</li> </ul>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
	Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.	
	Spezifische UE	
	Auffällig hoch waren in den beiden Ixekizumab-Armen die lokalen Injektionsreaktionen: Ixekizumab Q4W 12,1 %, Ixekizumab Q2W 15,7 % im Vergleich zu 2 % im Adalimumab-Arm und 0 % im Placebo-Arm.	
IQWiG Dossier-	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	
bewertung S. 39, Tab. 17	Die AkdÄ schließt sich hinsichtlich Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Ixekizumab gegenüber der jeweiligen ZVT der Bewertung des IQWiG an.	
	Fragestellung 1: Zusatznutzen nicht belegt.	
	Fragestellung 2: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.	
	Fragestellung 3: Zusatznutzen nicht belegt.	
	<u>Fazit</u>	
	Zusammenfassend bewertet die AkdÄ die einzelnen Fragestellungen folgendermaßen:	
	Fragestellung 1	
	Ein Zusatznutzen ist für Patienten mit aktiver PsA, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (klassische DMARDs, inklusive Methotrexat) angesprochen oder diese nicht vertragen haben, nicht belegt.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Fragestellung 2	
	Für bDMARD-naive Patienten mit aktiver PsA, für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist, sieht die AkdÄ einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen im Vergleich zu einem TNF-alpha-Inhibitor (Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) ggf. in Kombination mit Methotrexat.	
	Fragestellung 3	
	Für Patienten mit aktiver PsA, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs ansprachen oder diese nicht vertragen haben, sieht die AkdÄ im Vergleich zu einen Wechsel auf ein anderes bDMARD (Adalimumab oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab), ggf. in Kombination mit Methotrexat, keinen Zusatznutzen.	

#### Literaturverzeichnis

- 1. Robert Koch-Institut (RKI): GBE-Themenheft Schuppenflechte (Heft 11): https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/Themenhefte/schuppenflechte\_inhalt.html (letzter Zugriff: 12. Juni 2018). Berlin, November 2018.
- 2. Radtke MA, Reich K, Blome C et al.: Prevalence and clinical features of psoriatic arthritis and joint complaints in 2009 patients with psoriasis: results of a German national survey. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009; 23: 683-691.
- 3. Reich K, Kruger K, Mossner R, Augustin M: Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. Br J Dermatol 2009; 160: 1040-1047.
- 4. Lilly Deutschland GmbH: Fachinformation "Taltz 80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, 80 mg Injektionslösung in einem Fertigpen". Stand: Januar 2018.
- 5. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ et al.: Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. Arthritis Rheumatol 2016; 68: 1060-1071.
- 6. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S et al.: European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. Ann Rheum Dis 2016; 75: 499-510.
- 7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): 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 Secukinumab: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3450/2015-11-27\_AM-RL-XII\_Secukinumab\_2015-06-01-D167\_TrG.pdf. Gemeinsamer Bundesausschuss. Berlin, 27. November 2015.
- 8. Nash P, Kirkham B, Okada M et al.: Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. Lancet 2017; 389: 2317-2327.
- 9. Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT et al.: Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naive patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1 (incl. Supplement). Ann Rheum Dis 2017; 76: 79-87.
- 10. Kaeley GS, Eder L, Aydin SZ et al.: Enthesitis: A hallmark of psoriatic arthritis. Semin Arthritis Rheum 2018: Epub ahead of print.

## 5.10 Stellungnahme der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG)

Datum	20.06.2018	
Stellungnahme zu	Ixekizumab – Psoriasis-Arthritis 2018-06-20-A18-14	
	Dossierbewertung A18-14	
	Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Version 1.0, IQWiG vom 30.05.2018	
Stellungnahme von	Prof. Dr. Matthias Augustin	
	Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen (IVDP), Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	
	für die	
	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)	
	In Kooperation mit:	
	Berufsverband der Deutschen Dermatologen (BVDD)	
	PsoNet e.V. – Regionale Psoriasisnetze in Deutschland	
	Nationale Versorgungskonferenz zur Psoriasis	

#### Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Dermatologische Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Psoriasis-Arthritis (PsA) ist eine versorgungsrelevante Erkrankung mit hohem Bedarf nach frühzeitiger Erkennung, interdisziplinärer Diagnosestellung, leitliniengerechter Therapie sowie sachgerechtem Langzeitmanagement <sup>1</sup> , <sup>2</sup> . Die patientenzentrierte Versorgung ist essentiell und bedarf wiederum der fachübergreifenden Kooperation <sup>3</sup> .	
Aus Patientensicht führt die PsA zu starken Einbußen der Lebensqualität, die in Verbindung mit einem mittelschweren bis schweren Hautbefall (Psoriasis vulgaris) nochmals stärker ausgeprägt sind <sup>4</sup> . Das gehäufte Vorkommen von Komorbidität wie kardiovaskuläre Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen und Depression ist durch Primär- und Sekundärdatenanalysen in Deutschland belegt <sup>5,6</sup> und trägt zur Gesamt-Krankheitslast sowie zu den hohen Krankheitskosten ebenfalls bei <sup>7,8</sup> .	

\_

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Augustin M, Strömer K, Reusch M, Simon J, Radtke MA: Versorgung der Psoriasis in Deutschland: Fakten 2014. Hamburg: PsoNet - Regionale Psoriasisnetze in Deutschland 2014.

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Langenbruch AK, Radtke MA, Krensel M, Jacobi A, Reich K, Augustin M: Nail Involvement as a Predictor of Concomitant Psoriatic Arthritis in Patients with Psoriasis. Br J Dermatol 2014; 171: 1123-1128.

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> Betteridge N, Boehncke WH, Bundy C, Gossec L, Gratacos J, Augustin M: Promoting Patient-centred Care in Psoriatic Arthritis: A Multidisciplinary European Perspective on Improving the Patient Experience. J Eur Acad Dermatol Venereol 2015; [Epub]: DOI: 10.1111/jdv.13306.

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup> Augustin M, Krueger K, Radtke MA, Schwippl I, Reich K: Disease Severity, Quality of Life and Health Care in Plaque-Type Psoriasis: A Multicenter Prospective Cross-Sectional Study in Germany. Dermatology 2008; 216 (4): 366-372.

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup> Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, Christophers E, Reich K, Schaefer I: Epidemiology and Comorbidity of Psoriasis in Children. Br J Dermatol 2010; 162 (3): 633-636.

<sup>&</sup>lt;sup>6</sup> Augustin M, Reich K, Glaeske G, Schaefer I, Radtke M: Co-Morbidity and Age-Related Prevalence of Psoriasis – Analysis of Health Insurance Data in Germany. Acta Derm Venereol 2010; 90 (2): 147-151.

Augustin M, Herberger K, Hintzen S, Heigel H, Franzke N, Schaefer I: Prevalence of Skin Lesions and Need for Treatment in a Cohort of 90 880 Workers. Br J Dermatol 2011; 165 (4): 865-873.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zur Prävalenz der PsA in dermatologischer Versorgung liegen fundierte epidemiologische Daten vor. Mehrere unabhängige bundesweite Querschnittstudien, die in Kooperation zwischen Dermatologen und Rheumatologen durchgeführt wurden, haben gezeigt, dass etwa 20% der Patienten mit Psoriasis vulgaris in deutschen Hautarztpraxen eine klinisch aktive PsA aufweisen <sup>9,10</sup> . Unter den etwa 2 Millionen betroffenen Personen mit Psoriasis vulgaris in Deutschland sind etwa 1,6 Millionen pro Jahr in ärztlicher Behandlung <sup>9,1011</sup> , davon etwa 800.000 bei Dermatologen. Letztere sind in der vertragsärztlichen Versorgung bei etwa 62% der Patienten mit Psoriasis vulgaris incl. PsA die erstverordnenden Ärzte <sup>12</sup> . Somit ist bundesweit mit bis zu 160.000 Patienten pro Jahr zu rechnen, die mit einer Psoriasis-Arthritis von Dermatologen (mit)behandelt werden. Aufgrund der hohen Rate an nicht erkannter PsA in Sekundärdaten vs. Primärdaten <sup>9</sup> reflektieren Sekundärdaten der GKV davon nur einen kleineren Teil und sind diese nur mit Einschränkungen für Bedarfsabschätzungen geeignet.	

<sup>8</sup> 

<sup>&</sup>lt;sup>8</sup> Jungen D, Augustin M, Langenbruch A, Zander N, Reich K, Strömer K, Thaci D, Purwins S, Radtke M, Gutknecht M: Cost of illness of Psoriasis - Results of a German Cross-sectional Study. J Eur Acad Dermatol Venereol 2018; 32 (1): 174-180.

<sup>&</sup>lt;sup>9</sup> Reich K, Krueger K, Moessner R, Augustin M: Epidemiology and Clinical Pattern of Psoriatic Arthritis in Germany: a Prospective Interdisciplinary Epidemiological Study of 1511 Patients with Plaque-Type Psoriasis. Br J Dermatol 2009; 160 (5): 1040-1047.

<sup>&</sup>lt;sup>10</sup> Radtke MA, Reich K, Blome C, Rustenbach S, Augustin M: Prevalence and Clinical Features of Psoriatic Arthritis and Joint Complaints in 2009 Patients with Psoriasis: Results of a German National Survey. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009; 23 (6): 683-691.

Augustin M, Schaefer I, Reich K, Glaeske G, Radtke M: Systemische Glukokortikosteroide bei Psoriasis – Versorgung jenseits der S3-Leitlinie [Systemic Treatment with Corticosteroids in Psoriasis - Health Care Provision far beyond the S3- Guidelines]. J Dtsch Dermatol Ges 2011; 9 (10): 833-839.

<sup>&</sup>lt;sup>12</sup> Augustin M, Glaeske G, Schaefer I, Rustenbach SJ, Hoer A, Radtke MA: Versorgungsprozesse der Psoriasis in Deutschland – Langzeitanalyse von Sekundärdaten der gesetzlichen Krankenversicherung [Processes of Psoriasis Health Care in Germany - Long-Term Analysis of Data from the Statutory Health Insurances]. J Dtsch Dermatol Ges 2012; 10 (9): 648-655.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zentrale Anforderung an die Arzneimitteltherapie sind Wirkstoffe, die sowohl die Psoriasis an der Haut wie auch die Arthritis wirksam und zugleich im Langzeitverlauf verträglich und sicher sind. Dementsprechend kommt der Integration von Therapiekonzepten und Patientenpfaden zwischen dermatologischer und rheumatologischer wie auch hausärztlicher Versorgung bei der PsA eine besondere Bedeutung zu, die auch in den nationalen Versorgungszielen zur Psoriasis 2010-2015 explizit formuliert wurden <sup>13</sup> . Im Vorfeld des nationalen Versorgungsprogramms zur Psoriasis zeigte sich dabei im Jahr 2004, dass etwa 80% der Patienten mit einer rheumatologisch nachweisbaren PsA von dieser bisher nicht wussten und diese in dermatologischer Versorgung nicht thematisierten <sup>9</sup> . Inzwischen wurden umfangreiche bundesweite Maßnahmen zur besseren Früherkennung ergriffen, die so erfolgreich waren, dass sie als "best-practice"-Empfehlung in den jüngst erschienenen "Psoriasis Global Report" der WHO aufgenommen wurden <sup>14</sup> .	
Zentrale Zielsetzung dieses Versorgungsprogramms war die Verbesserung der leitliniengerechten Therapie der mittelschweren bis schweren Psoriasis und PsA mit Systemtherapeutika und Biologika <sup>15</sup> . Im gleichen Maße wie dies erreicht wurde, verbesserten sich auch die Lebensqualität und die	

www.versorgungsziele.de; letzter Zugriff: 02.04.2016.

14 Augustin M, Strömer K, Reusch M, Simon J, Radtke MA: Versorgung der Psoriasis in Deutschland: Fakten 2014. Hamburg: PsoNet - Regionale Psoriasisnetze in Deutschland

<sup>2014.

15</sup> Augustin M, Reich K, Reich C, Purwins S, Rustenbach SJ, Schaefer I, Radtke M: Versorgungsqualität der Psoriasis vulgaris in Deutschland - Ergebnisse der Nationalen Versorgungsstudie PsoHealth 2007 [Quality of Psoriasis Care in Germany – Results of the National Study PsoHealth 2007]. J Dtsch Dermatol Ges 2008; 6 (8): 640-646.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
patientenrelevanten Nutzen der Versorgung signifikant. Daten des Deutschen Psoriasis Registers PsoBest <sup>16</sup> zeigen zudem, dass diese differenzierte Systemtherapie bei Psoriasis, darunter derzeit ca. 2.400 Patienten mit PsA, mit einer hohen Patientensicherheit einhergeht.	
Aus diesen Gründen kommt der differenzierten, mit verschiedenen Wirkprinzipien unterlegten Biologika-Therapie der PsA aus dermatologischer Sicht eine große Bedeutung zu. Verbunden damit ist die versorgerische Notwendigkeit, für die Langzeittherapie und für die zu erwartenden Wechsel zwischen verschiedenen Substanzgruppen mehrere gut wirksame und zugleich verträgliche und sichere Therapieoptionen zur Verfügung zu haben.	
Die Ausweitung des Zulassungslabels von Ixekizumab über die Psoriasis der Haut hinaus auf die PsA ist daher ausdrücklich zu begrüßen. Sowohl für den Second-Line-Einsatz wie auch für den in bestimmten Fällen angezeigten First-Line-Status sehen wir einen hochgradigen Bedarf nach Einsatz von Ixekizumab nicht nur bei der mittelschweren bis schweren Psoriasis der Haut, sondern auch bei der PsA.	

<sup>&</sup>lt;sup>16</sup> Augustin M, Spehr C, Radtke MA, Boehncke WH, Luger T, Mrowietz U, Reusch M, Strömer K, Wozel G, Kiedrowski Rv, Rustenbach SJ, Purwins S, Reich K: German Psoriasis Registry PsoBest: Objectives, methodology and first baseline data. J Dtsch Dermatol Ges 2014; 12 (1): 48-57.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 3, Tab. 2	Zitat: "Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ixekizumab:" Stellungnahme:	
	Die genannte Klassifikation der 3 Fragestellungen entspricht nicht dem aktuellen Stand der zugelassenen Therapeutika, denn sowohl Ustekinumab als IL12-/23 Blocker wie auch Secukinumab sind schon seit längerem ebenfalls für die PsA zugelassen, ferner das orale Apremilast. Sie trägt auch nicht der Tatsache Rechnung, dass ein Großteil der Patienten mit PsA auch relevante Hautbeteiligung hat, auf die die "klassischen" DMARDs oft nur unzureichend (MTX) oder nicht hinreichend (Leflunomid, Sulfasalazin, Hydroxychloroquin) ansprechen. Diese große Gruppe von Patienten ist somit aus der Systematik ausgeschlossen.	
S. 6, unten	Zitat: "Hautsymptomatik (PASI 100)  Für den Endpunkt Hautsymptomatik (PASI100) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ixekizumab. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials des Endpunkts ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ixekizumab." Stellungnahme:  Die vorliegende Bewertung beruht ausschließlich auf PASI100. Der Ausschluss patientenrelevanter Endpunkte wie PASI 75 und PASI	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	90 ist aus in vorausgehenden Stellungnahmen bereits ausführlich ausgeführten Gründen unzweckmäßig und unwissenschaftlich. Insoweit er sich auf das Ergebnis der Nutzenbewertung auswirkt, ist dieses in Zweifel zu stellen.  Vgl. hierzu auch unsere Stellungnahmen sowie die mündlichen Anhörungen zu den Vorgängen Secukinumab - 2017-06-04-A-17-08, Ixekizumab - 2017-06-04-A-17-07 und Brodalumab – 2017-12-20-A-17-42 im GBA.  Unsere Kritik an der fehlenden Berücksichtigung von PASI75 und PASI90 sowie der Überbewertung von PASI100 haben wir in diesen hinreichend begründet und mit Literatur belegt <sup>1,2,3,4,5</sup> . Beispielhaft sei hier der Passus aus unserer Stellungnahme zu Brodalumab	Die Endpunkte PASI 75 und PASI 90 werden zur Bewertung der Hautsymptomatik im Rahmen einer Psoriasis-Arthritis als patientenrelevant erachtet und wurden in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Schäfer I, Hacker J, Rustenbach SJ, Radtke M, Franzke N, Augustin M: Concordance of the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) and patient-reported outcomes in psoriasis treatment. Eur J Dermato: I 20(1), 62-67, 2010

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Puig L. PASI90 response: the new standard in therapeutic efficacy for psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015 Apr;29(4):645-8. doi: 10.1111/jdv.12817. Epub 2014 Nov 4. <sup>3</sup> Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, Barker J, Bos JD, Burmester GR, Chimenti S, Dubertret L, Eberlein B, Erdmann R, Ferguson J, Girolomoni G, Gisondi P, Giunta A, Griffiths C, Hönigsmann H, Hussain M, Jobling R, Karvonen SL, Kemeny L, Kopp I, Leonardi C, Maccarone M, Menter A, Mrowietz U, Naldi L, Nijsten T, Ortonne JP, Orzechowski HD, Rantanen T, Reich K, Reytan N, Richards H, Thio HB, van de Kerkhof P, Rzany B. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009 Oct;23 Suppl 2:1-70.

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup> Mattei PL, Corey KC, Kimball AB. Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014 Mar;28(3):333-7.

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup> Finlay A. Current severe psoriasis and the Rule of Tens. Br J Dermatol 2005 (152), 861–867

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zitiert: "Wie vorausgehend bereits ausgeführt, ist die vom IQWiG getroffene Wahl von PASI100 als primärem Endpunkt unzweckmäßig und nicht patientengerecht. Die vorgebrachte Begründung ("Aufgrund der Anlage des Instruments erlauben Auswertungen zu PASI 90 und PASI 75 deshalb keine Rückschlüsse dazu, wie belastend die verbleibenden Symptome für die Patientinnen und Patienten sind") ist irreführend und stimmt weder mit klinischer Erfahrung noch mit den vorliegenden Daten der internationalen Literatur überein. Zutreffend sind vielmehr folgende Sachverhalte:	
	<ul> <li>a) PASI 75 und PASI 90 sind gleichermaßen patientenrelevante Endpunkte</li> <li>b) In praxi wird von Patienten der Unterschied zwischen PASI 90 und PASI 100 im Sinne des Therapienutzens nur marginal oder gar nicht erlebt</li> <li>c) Die Konkordanz zwischen einer Besserung des Gesamt-PASI und Besserungen in sensitiven Arealen wie Genitalien oder sichtbare Zonen ist hoch, die patientenberichteten Nutzen bei Betroffenheit dieser Zonen unter Besserung des PASI ebenfalls.</li> <li>Die Unzulänglichkeiten der PASI-Systematik gelten auch für PASI 100. So verbleibt bei PASI 100 eine erhebliche Unsicherheit über das tatsächliche Fehlen jeglicher Symptome; denn es geben ca.</li> </ul>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	20% der Patienten mit PASI 100 immer noch Symptome an."	
S. 32	Zitat: "Aus der für die Bewertung relevanten Teilpopulation der Studie RHAP waren Patientinnen und Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Plaque Psoriasis (PASI > 10 und BSA > 10) ausgeschlossen (siehe Abschnitt 2.4.1.2). Der Endpunkt wird daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folge- komplikationen zugeordnet."	
	Stellungnahme:  Die Schlußfolgerung, dass bei Ausschluss der Patienten mit PASI/BSA >10 keine Population mit schwerwiegenden Symptomen vorliege, ist nicht zutreffend, da a) "mittelschwere bis schwere Psoriasis" nicht mit PASI und BSA >10 gleichzusetzen ist und b) gemäß der S3-Leitlinie wie auch dem darin zitierten europäischen Konsensuspapier eine Vielzahl weiterer klinischer Konstellationen vorkommen, die als mittelschwere bis schwere Psoriasis bezeichnet werden müssen, etwa relevanter Nagelbefall <sup>6,7</sup> . Letzterer ist bei	Die Aussagekraft der Vorteile im PASI 100 und PASI 90 lässt sich jedoch nur schwer beurteilen, da bei der Analyse ausschließlich Patienten mit einer leichten Plaque-Psoriasis berücksichtigt wurden und damit explizit für den Endpunkt der Hautsymptomatik keine repräsentative Auswahl des Patientenkollektivs vorlag.

\_

<sup>&</sup>lt;sup>6</sup> Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke WH, Dressler C, Gaskins M, Härle P, Hoffstadt B, Klaus J, Koza J, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, Rosenbach T, Rzany B, Schlaeger M, Schmid-Ott G, Sebastian M, von Kiedrowski R, Weberschock T. S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update - Kurzfassung Teil 1 - Systemische Therapie. J Dtsch Dermatol Ges 2018; 16 (5): 645-670.

<sup>&</sup>lt;sup>7</sup> Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A, Franke J, Antoniou C, Arenberger P, Balieva F, Bylaite M, Correia O, Daudén E, Gisondi P, Iversen L, Kemény L, Lahfa M, Nijsten T, Rantanen T, Reich A, Rosenbach T, Segaert S, Smith C, Talme T, Volc-Platzer B, Yawalkar N. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. Arch Dermatol Res. 2011 Jan;303(1):1-10..

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	PsA signifikant häufiger und schwerer. Auch läßt die Definition des IQWiG zum Schweregrad die gesundheitsbezogene Lebensqualität außer acht, die DLQI >10 ebenfalls eine schwere Psoriasis charakterisieren kann <sup>5</sup> .	
S. 32	Zitat: "Enthesitis, Anzahl druckschmerzhafter / geschwollener Gelenke	
	Der pU legt im Dossier keine Informationen vor, die eine Einschätzung der Schweregradkategorie für die Endpunkte Enthesitis, Anzahl druckschmerzhafter / geschwollener Gelenke erlauben. Die Endpunkte werden deshalb der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet."	
	Stellungnahme:	
	Die Enthesitis wie auch die Anzahl druckschmerzhafter / geschwollener Gelenke sind Determinanten der relevant verminderten Lebensqualität und sollten auch entsprechend kategorisiert werden.	Die statistisch signifikanten Effekte von Ixekizumab im Endpunkt Enthesitis werden im Ausmaß als gering eingestuft.
S. 52/53	Zitat: "Für die Bewertung des Zusatznutzens ist primär der Endpunkt PASI100 relevant, das PASI-75- und PASI-90-Ansprechen wird ergänzend betrachtet, die Änderung des Scores gegenüber Studienbeginn wird nicht eingeschlossen. Dies ist wie folgt begründet:	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Symptomatik Rötung, Dicke und Schuppung, die über PASI geschätzt wird, ist patientenrelevant. Wie oben beschrieben, gehen in die Auswertung des PASI Informationen zu Ausmaß und zur Schwere dieser Symptomatik an verschiedenen Körperregionen ein. Diese Informationen werden zu einem einzelnen Gesamtwert zusammengefasst. Aufgrund der derartigen Integration der Werte gibt der finale PASI-Wert allein keine genaue Auskunft über die Lokalisation der betroffenen Körperstellen. Diese ist für die Einschätzung des patientenrelevanten Therapieerfolgs einer Psoriasistherapie bedeutsam, da auch bei einer Reduktion des PASI-Wertes möglicherweise Symptomausprägungen an verschiedenen Körperstellen wie zum Beispiel Kopf oder Genitalbereich verbleiben, deren Betroffenheit von Patientinnen und Patienten als besonders beeinträchtigend empfunden wird. Aufgrund der Anlage des Instruments erlauben Auswertungen zu PASI 90 oder PASI 75 deshalb keine Rückschlüsse dazu, wie belastend die verbleibenden Symptome für die Patientinnen und Patienten sind. Auch die EMA beschreibt in ihrer Guideline die Schwierigkeit der Einschätzung der klinischen Relevanz der PASI-Änderung aufgrund der Gestaltung des Instruments [24]. Für die Nutzenbewertung wird der PASI 100 deshalb als sicher patientenrelevant eingeschätzt und herangezogen. Die Ergebnisse zum PASI 90 und PASI 75 werden ergänzend dargestellt."	
	Stellungnahme:	Anmerkung siehe oben

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der Ausschluss des PASI90 und PASI 75 ist sachlich falsch, vgl. Kommentar zu S. 6.	
S. 54	Zitat: "Allerdings gehen in die vom pU herangezogenen Analysen nur diejenigen Patienten ein, die zu Studienbeginn eine Nagelpsoriasis zeigten. Diese Art der Auswertung berücksichtigt jedoch nicht, dass Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn keine Nagelbeteiligung zeigten, eine solche im Studienverlauf entwickeln können. Der pU legt zwar ebenfalls eine Responderanalyse auf Basis der gesamten Teilpopulation vor, jedoch werden dabei diejenigen Patientinnen und Patienten ohne Nagelpsoriasis zu Studienbeginn als Nichtansprecher ersetzt, obwohl offenbar auch für diese Patientinnen und Patienten Erhebungen vorliegen."	
	Stellungnahme:	
	Das IQWIG macht geltend, dass für die Bewertung u.a. der Nagelveränderungen keine hinreichende Datengrundlage gegeben sei, da zum Baseline-Zeitpunkt nur Teil der Patienten in beiden Beobachtungsgruppen eine Nagelbeteiligung gehabt hätten. Letzteres ist zutreffend, jedoch auch der Normalfall bei Psoriasis. Vgl. hierzu auch die mündlichen Anhörungen zu den Vorgängen (Secukinumab - 2017-06-04-A-17-08, Ixekizumab - 2017-06-04-A-17-07, Brodalumab, 2017-12-20,A17-42) im GBA. Die konfirmatorische Analyse der NAPSI-Mittelwerte wie auch NAPSI	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	100-Werte wäre möglich und sinnvoll gewesen.	
S. 60	Zitat: "Der pU bestimmt unter Verwendung dieser Prävalenzrate und einer Anzahl von 71 404 631 erwachsenen GKV-Versicherten im Jahr 2016 [30]) eine Anzahl von 199933 GKV-Patientinnen und Patienten mit Psoriasis Arthritis für das Jahr 2016 in Deutschland."	
	Stellungnahme:	
	Nach den vorausgehend zitierten Quellen liegt die Anzahl der Personen mit PsA in Deutschland bei über 300.000, so dass die Zahl von unter 200.000 Personen eine Unterschätzung darstellen dürfte.	
S. 61	Zitat: Die aktive Psoriasis Arthritis operationalisiert er anhand derjenigen, die mindestens eine der in der Routinedatenanalyse untersuchten systemischen Therapien wegen der Erkrankung in 2016 erhalten haben. Laut pU entspricht dies 85.686 GKV-Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis für das Jahr 2016 [30].	
	Stellungnahme:	
	In Kenntnis der deutlich höheren Rate an PsA in den Primärdatenstudien (vgl. allgemeiner Teil oben) stellt die vorgelegte Abschätzung der Zielpopulation allein auf der Basis von GKV-Daten vermutlich eine relevante Unterschätzung der von PsA betroffenen	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	GKV-Versicherten in Deutschland dar.  Die Operationalisierung der aktiven PsA über den Arzneimitteleinsatz in den GKV-Daten stellt insbesondere eine potentiell erhebliche Unterschätzung dar, da der Anteil der nicht leitliniengerecht behandelten Patienten (ohne systemische Therapie oder nur mit Schmerztherapeutika) erheblich ist. Vorgeschlagen wird hier die Kopplung mit Primärdaten, welche aufgrund klinischer Befunde valideren Aufschluss über den Anteil aktiver PsA an den in der Versorgung befindlichen GKV-Patienten mit PsA geben.	
S. 63	Zitat: "Der Verbrauch von Infliximab richtet sich nach dem Körpergewicht [31]. Für seine Berechnungen legt der pU das durchschnittliche Körpergewicht von 76,3 kg gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013 zugrunde [35].	
	3.2.3 Kosten	
	Die Angaben des pU zu den Kosten von Ixekizumab und den zweckmäßigen Vergleichstherapien geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.01.2018 wieder."	
	Stellungnahme:	
	Wie in vorausgehenden Dossiers wird auch hier fälschlicherweise von einem Durchschnittsgewicht der Menschen mit Psoriasis von	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ca. 75 kg ausgegangen, was nicht zutreffend ist und zu einer markanten Unterschätzung der Kosten bei gewichtsadaptiert dosierten Medikamenten führt. Das durchschnittliche Gewicht von Patienten mit Psoriasis lag in allen Versorgungsstudien und im deutschen Psoriasisregister PsoBest in der Kohorte der mittelschwer bis schwer Erkrankten zwischen 84,0 und 86,5 kg <sup>8,9,10</sup> , nur dieses Gewichtsniveau sollte hier verwendet werden. Wegen der höchsten Aktualität und einem anhaltenden zeitlichen Trend zu höherem Durchschnittsgewicht <sup>22</sup> schlagen wir die jüngsten Daten aus dem Register PsoBest mit 86,5 kg vor.	Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zugrunde. Für das Körpergewicht wird deshalb das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung ab 18 Jahren von 76,3 kg, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik "Mikrozensus 2013", angenommen. Folglich bleiben patientenindividuelle Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern, die gegebenenfalls über oder unter dem Durchschnittswert von 76,3 kg liegen, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.
	Vgl. hierzu z.B. die Einwendung aus den Stellungnahmen zu Brodalumab und Guselkumab:	
	"Menschen mit Psoriasis haben in Deutschland nach den Daten des Deutschen Psoriasis-Registers (ca. n=7.400) ein mittleres Gewicht von 86,5 kg [16], was durch die multizentrischen Studien der Routineversorgung bestätigt wird [17,18]. Wir empfehlen nochmals, bei den gewichtsabhängig dosierten Arzneimitteln statt	

\_

<sup>&</sup>lt;sup>8</sup> Jacobi A, Langenbruch A, Purwins S, Augustin M, Radtke MA: Prevalence of Obesity in Patients with Psoriasis: Results of the National Study PsoHealth3. Dermatology 2015; 231-238.

<sup>&</sup>lt;sup>9</sup> Augustin M, Spehr C, Radtke MA, Boehncke WH, Luger T, Mrowietz U, Reusch M, Strömer K, Wozel G, Kiedrowski Rv, Rustenbach SJ, Purwins S, Reich K: German Psoriasis Registry PsoBest: Objectives, methodology and first baseline data. J Dtsch Dermatol Ges 2014; 12 (1): 48-57.

<sup>&</sup>lt;sup>10</sup> Reich K, Mrowietz U, Radtke MA, Thaci D, Rustenbach SJ, Spehr C, Augustin M: Drug Safety of Systemic Treatments for Psoriasis: Results from The German Psoriasis Registry PsoBest. Arch Dermatol Res 2015; 307 (10): 875-883.

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile		(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	theoretischer die realen relevanten Verbrauchsdaten und Kosten anzusetzen."	

- D. Anlagen
- 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



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

hier: Ixekizumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 9. Juli 2018 von 12.41 Uhr bis 13.34 Uhr

- Stenografisches Wortprotokoll -

#### Angemeldete Teilnehmer der Firma AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (AbbVie):

Frau Dr. Boas

Herr Dr. Schymura

#### Angemeldete Teilnehmer der Firma Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS):

Herr Ebner

Frau Dr. Stern-Sträter

#### Angemeldete Teilnehmer der Firma Janssen-Cilag GmbH:

Herr Frosien

Herr Dr. Hartmann

#### Angemeldete Teilnehmer der Firma Lilly Deutschland GmbH (Lilly):

Frau Prof. Dr. Kretschmer

Frau Dr. Kurzawa

Frau Pfarr

Herr Dr. Schacht

## Angemeldeter Teilnehmer der Firma Medac GmbH:

Herr Bahr

#### Angemeldete Teilnehmer der Firma Novartis Pharma GmbH (Novartis):

Herr Dr. Dütting

Herr Dr. Mann

### Angemeldeter Teilnehmer von der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG):

Herr Prof. Dr. Augustin

## Angemeldeter Teilnehmer von der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (DGRH):

Herr Prof. Dr. Krüger

#### Angemeldete Teilnehmer des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):

Frau Melchior

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 12:41 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. Zunächst einmal Entschuldigung, dass Sie so lange warten mussten; aber die vorherige Anhörung hat sich ein bisschen komplexer gestaltet, als wir das zunächst angenommen hatten. Wir befinden uns jetzt im Anhörungsverfahren, im Stellungnahmeverfahren gemäß § 35a, Taltz. Die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. Mai 2018 ist die Basis der heutigen mündlichen Anhörung. Stellung genommen hat zum einen der pharmazeutische Unternehmer Lilly GmbH, dann als Fachgesellschaften die AkdÄ, die Deutsche Dermatologische Gesellschaft, die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, außerdem weitere pharmazeutische Unternehmer, namentlich AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Janssen-Cilag, Medac und Novartis sowie der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss wieder fürs Protokoll die Anwesenheit feststellen: Frau Professor Dr. Kretschmer ist da und hat mit Frau Dr. Kurzawa den Platz getauscht, die somit auch da ist; Frau Pfarr und Herr Dr. Schacht sind auch da. Damit ist der pU vertreten. Entschuldigt ist Herr Professor Augustin von der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. Es müssten da sein Herr Professor Dr. Krüger von der DGRH, Frau Dr. Boas und Herr Dr. Schymura von AbbVie – ja –, Herr Ebner und Frau Dr. Stern-Sträter von Bristol – ja –, Herr Frosien und Herr Dr. Hartmann von Janssen – ja –, dann Herr Bahr von Medac – ja; Sie sitzen doch sonst immer auf der anderen Seite – sowie Herr Dr. Dütting und Herr Dr. Mann von Novartis – ja. Frau Melchior und Herr Dr. Rasch vom vfa sind immer noch da und sitzen auch auf den richtigen Plätzen. Seien Sie uns herzlich willkommen! – Es sind alle aufgerufen, die hinten sitzen.

Üblicher geschäftsleitender Hinweis: Wir führen Wortprotokoll, deshalb bitte jeweils Mikrofon benutzen, Namen nennen, ebenso entsendende Fachgesellschaft oder pharmazeutisches Unternehmen. Ich würde zunächst – ich nehme an, Sie machen das, Frau Professor Kretschmer – Ihnen die Möglichkeit geben, einführend zur Dossierbewertung des IQWiG Stellung zu nehmen.

Zwei, drei Fragestellungen möchte ich sofort zu Beginn formulieren. Die Patientengruppe A, Patienten, die auf ein DMARD unzureichend angesprochen haben, wurden aufgrund der Formulierung der Zulassung im Nachgang ergänzt. In der EULAR-Leitlinie wird diese Patientengruppe ebenfalls abgebildet. Folgende Frage stellt sich: Wie ist die Relevanz dieser Gruppe in der klinischen Praxis einzuschätzen? Wie groß ist sie, und wie häufig kommt das vor? Erfolgt nach Versagen auf ein DMARD in der Regel sofort der Wechsel auf ein Biologikum, oder wird möglicherweise auf ein alternatives DMARD umgestellt? Dann gibt es im Versorgungsalltag ein Abgrenzungskriterium dergestalt, dass man von Patienten mit günstigen oder ungünstigen Prognosefaktoren spricht. Wie kann man das möglicherweise abgrenzen? Der letzte Punkt, der mich interessieren würde: Welchen Stellenwert haben die Interleukin-Inhibitoren im Vergleich zu den TNF-alpha-Inhibitoren, oder welchen Stellenwert haben sie nach Versagen von TNF-alpha-Inhibitoren? Das sind aber nur drei Sachen, über die wir auf alle Fälle sprechen sollten. – Frau Professor Kretschmer, Sie haben vom neuen Platz aus das Wort.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Vielen Dank. – Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren! Guten Tag. Wir sind heute für die Besprechung von Taltz in der Psoriasis Arthritis hier. Das ist die zweite Zulassung, die wir nach der Psoriasis selber haben.

Für die Anhörung sitzen zu meiner linken Seite Herr Alexander Schacht für die statistischen Fragen und Frau Monika Kurzawa für die medizinischen Fragen und zu meiner rechten Seite Frau Pfarr für Dossierinhalte und strategische Inhalte rund um das Produkt aus Market-Access-Perspektive. Mein Name ist Beate Kretschmer; ich leite die Abteilung Market Access.

Taltz mit dem Wirkstoff Ixekizumab ist, wie schon erwähnt, für die aktive Psoriasis Arthritis bei Patienten zugelassen, die unzureichend auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika reagiert haben. Diese krankheitsmodifizierenden Antirheumatika unterscheidet man einerseits in die klassischen und andererseits in die biologischen, auch kurz als cDMARD und bDMARD bezeichnet. Die Patienten, für die wir hier die Zulassung erhalten haben, sehen wir im Therapiealgorithmus als Patienten, die Biologika erhalten sollen, weil sie doch auch eine aktive Psoriasis Arthritis haben und das Krankheitsbild dies rechtfertigt.

Wie äußert sich denn eine aktive Psoriasis Arthritis bei den Patienten? Diese Patienten leiden eigentlich an zwei chronischen Erkrankungen: Einerseits gibt es die Stigmatisierung über die veränderte Haut und andererseits über die arthritischen Anteile, die mit dem Risiko verbunden sind, die Selbstständigkeit zu verlieren, weil die Mobilität zunehmend eingeschränkt wird, weil die soziale Teilhabe eingeschränkt wird und auch, weil im weiteren Verlauf, wenn nicht gut behandelt wird, die Arbeitsfähigkeit eingeschränkt wird. Das heißt, es sind eigentlich zwei Erkrankungen, wobei man weder die eine noch die andere haben möchte, in der Kombination für die Betroffenen mit noch einmal erhöhtem hohem Leidensdruck.

Damit unterscheiden sich die Patienten mit Psoriasis Arthritis von Patienten, die eine reine rheumatoide Arthritis haben, die sich vornehmlich in den Gelenkbereichen abspielt; denn zusätzlich arthritischen Schmerzen. zu den Symptomen, zu Fatique Funktionseinschränkung, kommen bei der Psoriasis Arthritis auch noch krankhafte Knochenneubildungen dazu, die logischerweise dann dem Funktionsverlust der Gelenke weiteren Vorschub leisten. Die betroffenen Hautareale sind gekennzeichnet über Schmerzen, juckende, rote schuppende Hautareale, und wenn sie dann auch noch an der Haut, an den Händen, den Nägeln oder am Kopf entstehen, ist der Leidensdruck besonders groß. Es sind allerdings auch nicht zwei voneinander unabhängige Erkrankungsbilder, sondern es handelt sich dabei um die entzündliche Reaktion, die Autoimmunreaktion, die zumeist auf der Haut beginnt und dann weiter fortschreitet auf die Sehnenansätze und in der Konsequenz auf die Gelenke. Es ist also die Progression einer Psoriasis, die dann auf die Gelenke und Sehnen fortschreitet. Deshalb muss sich auch der Behandlungsalgorithmus von dem der rheumatoiden Arthritis unterscheiden, um diesem komplexen Krankheitsbild und dem Risiko des Selbstständigkeitsverlustes möglichst früh Einhalt zu gebieten und die Krankheitslast für die Patienten möglichst gering zu halten.

Der G-BA hatte auf der Basis unserer Zulassung Biologika-naive Patienten und Biologikaerfahrene Patienten unterschieden, aber nachträglich noch eine Unterteilung der Biologikanaiven Patienten vorgenommen, und dies nach Maßgabe der Prognosefaktoren. Wir widersprechen dieser Aufteilung, weil wir diese Aufteilung unserer Erfahrung nach nicht in der Versorgungsrealität sehen und sie auch nicht der Evidenz folgt, die dafür vorliegt, und auch in vorhergehenden Verfahren so nicht durchgeführt wurde. Für die Behandlung der Psoriasis Arthritis liegen zwei Behandlungsempfehlungen vor, eben zum einen die schon erwähnte gemäß EULAR und zum anderen GRAPPA. GRAPPA betrachtet die dermatologische und rheumatologische Sichtweise auf die Erkrankung und spricht deutlich die Empfehlung aus, möglichst viele Krankheitssymptome gleichzeitig zu behandeln, um eben die Krankheitslast zu reduzieren. Es wird auch darauf hingewiesen, dass die Evidenzlage für die cDMARDS, also für die klassischen Antirheumatika, nicht auf Basis von klinischen Studien ermittelt wurde. Im Gegensatz dazu ist der Einsatz von Biologika gut belegt: Die Daten für die Belege liegen aus klinischen Studien vor, und es wird auch in der GRAPPA-Leitlinie darauf hingewiesen, dass bei der Betrachtung der Symptome die Biologika zügig eingesetzt werden sollen.

Die Aufteilung der Biologika-naiven Patienten greift deshalb nach unserem Erachten zu kurz, wird dem komplexen Krankheitsbild nicht gerecht, entspricht, wie bereits gesagt, nicht der Versorgungsrealität und würde auch ein verändertes Vorgehen in der Verfahrensbewertung zur Folge haben. Dass die Prognosefaktoren und auch die Empfehlung in Bezug auf Biologika bei GRAPPA und bei EULAR unterschiedlich sind, wurde auch von EULAR bereits bemerkt oder erkannt, und der Punkt wurde auf die Forschungsagenda gesetzt.

Nach unserem Verständnis bleiben damit die beiden Gruppen Biologika-naive Patienten und Biologika-erfahrene Patienten übrig. Für beide haben wir Daten mitgebracht oder haben sie im Dossier dargestellt. Für die Gruppe der Biologika-erfahrenen Patienten konnten wir zeigen, und dies erstmals, dass nach ein bis zwei TNF-alpha-Versagern eine weitere wirksame Therapie vorhanden ist. Allerdings sind die Daten nicht gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT erhoben worden. Das heißt aber nicht, dass die Daten nicht vorhanden sind und die überzeugende Wirksamkeit von Ixekizumab hier nicht aufgezeigt wurde.

Bei dem Anwendungsgebiet der Biologika-naiven Patienten haben wir eine direkt vergleichende Studie gegen den Goldstandard Adalimumab vorgelegt und konnten bei den patientenrelevanten Endpunkten entzündete Sehnenansätze, schmerzende und geschwollene Gelenke sowie betroffene Hautareale einen signifikanten Vorteil zeigen, alles Symptome, die für die Patienten von großer Bedeutung sind, eben das Risiko, die Selbstständigkeit zu verlieren, und das bei einem nahezu erscheinungsfreien Hautbild, die roten, schuppenden Areale, über die wir gesprochen haben. Insgesamt sehen wir deshalb auch den Zusatznutzen für Ixekizumab als gerechtfertigt an.

Ich fasse es kurz zusammen: So sehen wir die Aufteilung der Biologika-naiven Patienten als nicht gerechtfertigt vor dem Hintergrund der Versorgungsrealität, der Evidenzlage und der Verfahren, die bereits dazu erfolgt sind, und wir sehen auf der anderen Seite einen Zusatznutzen als gerechtfertigt an, weil wir patientenrelevante Daten zeigen konnten, wonach Ixekizumab die Hauptsymptomatik der Psoriasis Arthritis mildert. – Vielen Dank.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage zu den Ersetzungsstrategien. In der Studie war es so, dass nach Woche 16 bei den Patienten, die sich nicht hinreichend verbessert haben, eine sogenannte Notfalltherapie angezeigt war und durchgeführt wurde. Das bedeutet, dass im Ixekizumab-Arm die Patienten weiter mit Ixekizumab behandelt wurden, während bei den Patienten im Adalimumab-Arm die Behandlung mit Adalimumab beendet wurde und zunächst einmal ein Placebo gegeben wurde, bis die Patienten dann in

die Nachfolgestudie gekommen sind. Dazu habe ich eine Frage, weil wir auch nach Ihrer Stellungnahme aus ihr noch nicht ganz schlau geworden sind.

Wenn man sich die Angaben dazu im Modul 4 anschaut, kann man es dann so lesen, dass bei dem stetigen Endpunkt eine Unterscheidung zwischen beiden Studien-Armen hinsichtlich der Ersetzung gemacht wird, nämlich dass die Werte von Patienten im Ixekizumab-Arm nach Woche 16 trotzdem weiter in die Auswertung eingegangen sind, während das beim Adalimumab-Arm nicht der Fall war? Bei binären Endpunkten wird da keine Unterscheidung getroffen; das ist Modul 4. Wenn man sich den Studienbericht anguckt und die verschiedenen Stellen im Studienbericht nebeneinanderlegt, dann ist es so, dass da eigentlich gar keine Unterscheidung getroffen wird, weder bei stetigen noch bei binären Endpunkten. In der Stellungnahme haben Sie jetzt klargestellt, dass es sowohl bei stetigen als auch bei binären Endpunkten eine Unterscheidung zwischen dem Adalimumab- und dem Ixekizumab-Arm gibt. Könnten Sie noch einmal aufklären, was da jetzt genau in den verschiedenen Fällen gemacht worden ist?

#### Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schacht, bitte.

Herr Dr. Schacht (Lilly): Diese Verwirrung möchte ich gerne aufklären. Wir haben für das Modul 4 die kontinuierlichen und die binären Endpunkte gleichermaßen analysiert. Jetzt in der Stellungnahme haben wir es noch einmal so analysiert, dass beide Behandlungsarme alle Patienten, die für diese RESCUE-Therapie infrage kamen, jeweils als Non-Responder gewertet haben. Das waren also bei den Ixekizumab-Patienten vier und bei den Adalimumab-Patienten fünf, die das betraf. Das hatte aber keinen großen Einfluss auf die Ergebnisse. Die Ergebnisse sind konsistent; sowohl nach der einen Analyse als auch nach der anderen Analyse sieht man einen Zusatznutzen sowohl bei den Gelenken als auch bei den Hautsymptomen.

#### Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Eine kurze Nachfrage dazu. Erstens stimmt es nicht ganz, dass es keine Konsequenzen hat; für die geschwollenen und schmerzhaften Gelenke sind die Ergebnisse jetzt nämlich nicht mehr statistisch signifikant. Aber könnten Sie noch einmal klarstellen, was da in der Studie ursprünglich geplant war? War denn da geplant, dass unterschiedlich vorgegangen werden sollte zwischen beiden Armen, oder war da geplant, dass tatsächlich sowohl im Ixekizumab Arm als auch im Adalimumab-Arm die Patienten bzw. deren Daten nach Woche 16 nicht mehr in die Analyse eingehen?

#### Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schacht, bitte.

Herr Dr. Schacht (Lilly): Alle Patienten gehen immer in die Analyse ein. Man kann nicht sagen, dass diese Patienten nicht in die Analyse eingehen; sie gehen nur als Non-Responder ein. Natürlich gibt es Unterschiede zwischen den ursprünglichen Studienanalysen und den Analysen, für die wir das Modul 4 gehabt haben. Sie betreffen zum Beispiel die Studienpopulation und auch andere Sachen, die sich nach der IQWiG-Methodik richten, und da haben wir auch für das Modul 4 diese Analyse der Ixekizumab- und der Adalimumab-Patienten für das Modul angepasst. Jetzt für die Stellungnahme haben wir das genauso gemacht wie im ursprünglichen Studienprotokoll.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Das heißt, Sie sind im Modul 4 anders vorgegangen, als Sie es ursprünglich im Studienbericht vorgesehen hatten, abgesehen davon, dass Sie natürlich eine andere Population haben, denn Sie haben ja nur eine Teilpopulation eingeschlossen. Aber natürlich kann man trotzdem die Analysen genauso fahren, wie sie auch ursprünglich für unterschiedliche Populationen geplant waren. Bezogen auf die Ersetzung von Werten, die nach Woche 16 für die Patientenvorgenommen wurde, die in die Rescue-Phase gegangen sind, ist das geschehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schacht.

Herr Dr. Schacht (Lilly): Das ist korrekt. Wir haben diese Analysen angepasst wie auch im Bereich von vielen anderen Dingen. Dieses Thema, wie man das Ganze analysiert, ist ja eine offene wissenschaftliche Diskussion. Das IQWiG selbst hat vor Kurzem dazu einen ganztägigen Workshop unter dem Thema "Estimates" gemacht. Ich weiß nicht, wie die deutsche Übersetzung davon ist, aber da geht es genau darum, wie man solche fehlenden Werte ersetzt. Wir haben jetzt sowohl im Modul 4 als auch in der Stellungnahme zwei Analysen, die konsistent sind. Natürlich gibt es Unterschiede, aber sie sind konsistent in dem Sinne, dass sie in beiden Analysen sowohl bei der Haut als auch bei der Gelenksymptomatik signifikante Unterschiede und Vorteile zugunsten von Ixekizumab gegenüber Adalimumab zeigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nochmalige Nachfrage Herr Vervölgyi, dann Frau Bickel.

Herr Dr. Vervölgyi: Gibt es denn eine inhaltliche Rationale dafür, das anders gemacht zu haben im Modul 4? Das ist mir noch nicht ganz klar. Die andere Frage ist: Sind die Ergebnisse denn weiter nachbeobachtet worden, also auch im Adalimumab-Arm? Also, gäbe es auch tatsächlich die Möglichkeit, beide Arme so auszuwerten, wie sie nachbeobachtet worden sind, also auch mit Daten über Woche 16 hinaus für diese Patienten? Geht das auch?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schacht.

Herr Dr. Schacht (Lilly): Zwei Fragen; ich beantworte die zweite Frage zuerst. Die Nachbeobachtung wurde für beide gemacht, sowohl für die Adalimumab-Patienten, die dann für acht Wochen auf Placebo waren, als auch für die Patienten auf Ixekizumab.

Zur ersten Frage, wieso das adaptiert wurde: Das geschah ganz einfach deshalb, weil bei Adalimumab dann auf Placebo umgestellt wurde, wohingegen bei Ixekizumab die Patienten weiterhin mit Ixekizumab behandelt wurden.

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

**Frau Bickel:** Frau Professor Kretschmer hat ja gerade die GRAPPA-Leitlinie erwähnt. Ich würde jetzt gerne meine Frage an Herrn Professor Krüger richten: Nach was therapieren Sie denn jetzt, nach der EULAR-Leitlinie oder nach der GRAPPA-Leitlinie? Was ist denn in der Versorgung relevant?

Herr Prof. Dr. Krüger (DGRH): Leider beide noch nicht, muss man sagen. Wir haben noch keine wirklich in der Praxis gut anwendbare Leitlinie. Zum einen sind natürlich beide im Jahr 2014 erarbeitet worden; seitdem sind eine Menge neuer Substanzen hinzugekommen. Aber das ist das geringste Problem. Das eigentliche Problem ist, dass die EULAR-Leitlinien eigentlich parallel zu den RA-Leitlinien gestrickt worden sind, was nicht funktioniert, weil die Psoriasis Arthritis ein ganz anderes Krankheitsbild ist. Das heißt, man hat versucht, einen einfachen Algorithmus zu erstellen; aber wir haben im Grunde bei der Psoriasis Arthritis sechs verschiedene Therapieziele, wie das bei der GRAPPA-Leitlinie natürlich etwas besser gemacht worden ist. Das heißt, man orientiert sich sehr bedingt an den EULAR-Leitlinien, weil die GRAPPA wiederum keinen Therapieablauf vorgibt. Dies ist jetzt in der Neuauflage geplant; aber in der alten war das nicht der Fall.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Bickel.

Frau Bickel: Was sowohl von den Stellungnehmern als auch seitens der Firma Lilly angesprochen wurde, ist folgende Frage: Ist die Patientengruppe A korrekt bestimmt worden? Da wird ja nach Patienten mit keinen weiteren ungünstigen Prognosefaktoren differenziert, was sich so in der EULAR-Leitlinie wiederfindet, und so, nach der EULAR-Leitlinie, hat der G-BA auch die zVT bestimmt. Wie schätzen Sie denn diese Behandlungsart ein? Da steht ja wirklich: Ohne weitere prognostische Risikofaktoren würde man noch ein weiteres DMARD ausprobieren. Dagegen haben sich aber eigentlich alle Stellungnehmer gestellt.

Herr Prof. Dr. Krüger (DGRH): Diese Prognosefaktoren sind damals gewissermaßen im stillen Kämmerlein entstanden. Sie haben keinen Evidenzhintergrund, so muss man sagen – das sieht man schon an den Literaturzitaten, die dafür bemüht worden sind –, und sie haben sich im Prinzip im Folgenden auch nicht durchgesetzt. Das ist eine ganz andere Situation als bei der rheumatoiden Arthritis, bei der man einige hat, die allgemein akzeptiert sind und immer wieder herangezogen werden. Das ist im Moment für die Psoriasis Arthritis definitiv noch nicht der Fall, sodass – einmal abgesehen davon, dass es kaum einen Patienten gibt, der nicht zumindest eines dieser Prognosekriterien erfüllt und damit also per Definition eine ungünstige Prognose hat, weil nicht quantifiziert worden ist, wie viel davon vorhanden sein müssten; das ist auch ein Problem – diese Prognosekriterien, die 2014 durch die EULAR vorgegeben wurden, im Prinzip keine Rolle spielen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, weitere Nachfrage.

**Frau Bickel:** Wer würde dann noch für eine weitere cDMARD-Therapie infrage kommen, wenn man Methotrexat schon ausprobiert hat?

Herr Prof. Dr. Krüger (DGRH): Es kommt natürlich derjenige infrage, der auf MTX Unverträglichkeit gezeigt hat; das ist klar. Bei ihm wird man sozusagen noch einmal von vorne mit einem konventionellen DMARD anfangen. Ansonsten kommt eigentlich fast niemand infrage, muss man sagen. Man muss auch da den EULAR-Empfehlungen wieder einen Vorwurf machen: Sie empfehlen da ein Vorgehen, in Bezug auf das niemals jemand gezeigt hat, dass es einen Sinn macht. Das heißt, es gibt keine einzige Untersuchung, die zeigt, dass nach Versagen von MTX eine zweite konventionelle DMARD-Therapie mehr bringt – sagen wir es einmal so salopp –, weder eine Monotherapie noch eine

Kombinationstherapie. Es gibt überhaupt keine einzige kontrollierte Kombinationsstudie; das ist wieder eine völlig andere Situation als bei der rheumatoiden Arthritis. Das heißt, es ist wirklich eine Empfehlung, die keinen Evidenzhintergrund hat. Wenn wir jetzt in die Versorgungsrealität gehen, dann muss man sagen: In der Regel wird man, einmal den Fall beiseite gelassen, dass Unverträglichkeit der Grund war, als zweite Therapie dann ein bDMARD einsetzen. Sicherlich gibt es eine kleine Gruppe von Patienten mit sehr gering aktiver Erkrankung, bei denen man dann vielleicht noch den zweiten Versuch macht; aber sie ist quantitativ tatsächlich sehr klein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Krüger. – Frau Bickel noch einmal.

**Frau Bickel:** Gestatten Sie mir noch folgende Nachfrage: Wie viel Prozent sind denn aus Ihrer Sicht unverträglich gegenüber Methotrexat oder kommen dafür nicht infrage?

Herr Prof. Dr. Krüger (DGRH): Den Anteil derjenigen, die nicht infrage kommen, würde ich primär auf ungefähr 10 Prozent schätzen, aktueller Kinderwunsch oder Ähnliches, und den Anteil derjenigen mit Unverträglichkeit dann noch einmal auf 10, 15 Prozent. Zusammen wird man also auf 20 bis 25 Prozent kommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ja, Patientenvertretung, Herr Kunz.

**Herr Kunz:** Herr Krüger, wie viel Prozent der von Ihnen eben genannten Patienten haben dann keine Psoriasis der Haut?

Herr Prof. Dr. Krüger (DGRH): Das sind natürlich relativ wenige. Wir wissen, dass es die Situation gibt, die man früher Arthritis psoriatica sine psoriase nannte; das ist aber wirklich eine kleine Gruppe. In der Regel kommt die Psoriasis zuerst, das heißt, die Patienten haben eine Psoriasis, oder sie kommt in etwa zeitgleich, und dann gibt es eine kleine Gruppe, etwa 10 bis 15 Prozent, die eine Arthritis vom Psoriasis-Typ haben, bei denen man aber einfach keinen Hautbefund findet. Aber es gibt natürlich, so muss man sagen, durchaus Patienten mit einer hochaktiven Arthritis und einer sehr gering aktiven Psoriasis.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller und dann Herr Nell.

Frau Dr. Müller: Ich habe auch eine Frage an Sie, Professor Krüger. Wirkt es sich auf die typischen Psoriasis Arthritis-Endpunkte, also auf das Ansprechen aus, wenn gleichzeitig nun nicht einzelne Effloreszenzen, aber ein mittelstarker bis starker Hautbefall von der Psoriasis vorhanden ist? Gibt es da irgendeine Effektmodifikation? Es ist nicht die Frage, ob irgendwann einmal eine Hautpsoriasis bestanden hat, sondern ob sie zu diesem Zeitpunkt besteht. Ich rede natürlich nicht vom PASI, weil dann, wenn kein Hautbefall da ist, der PASI nicht relevant ist. Es geht um Auswirkungen auf die Morbiditätsendpunkte außer dem PASI. Also, reagieren sie anders, wenn sie gleichzeitig, in dem Moment, einen deutlichen Hautbefall haben, oder nicht?

Herr Prof. Dr. Krüger (DGRH): Zunächst muss man sagen: Es gibt beides. Wie gesagt, es gibt Schub der Arthritis bei inaktiver Psoriasis; aber wir haben auch Patienten, bei denen beides im Schub mehr aktiv wird. In Bezug auf die aktive Psoriasis ist man gerade ein bisschen am Umdenken, inwieweit sie auch die Pathogenese der Arthritis mit beeinflusst.

Das ist letztendlich noch nicht ganz geklärt. Aber man hat schon Manifestationen. Ein typisches Beispiel ist Nagel-/Endgelenksbefall, wobei das praktisch eine Einheit ist. Das heißt, hochaktiver Nagelbefall und hochaktiver Endgelenksbefall gehören tatsächlich zusammen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frage beantwortet? – Nachfrage.

Frau Dr. Müller: Meine Frage war eigentlich: Reagieren sie anders auf eine Therapie? Sind beispielsweise Patienten mit einem gleichzeitigen Befall schlechter zu behandeln, oder sind diejenigen, die nur eine Psoriasis Arthritis, aber keinen gleichzeitigen Hautbefall haben, eher schlechter zu behandeln, oder kann man da gar keine Gesetzmäßigkeit irgendeiner Art erkennen?

Herr Prof. Dr. Krüger (DGRH): Man kann zwar keine Gesetzmäßigkeit erkennen; aber die Wahl der Medikamente wird davon beeinflusst. Das ist ja gerade das Besondere bei der Psoriasis Arthritis, dass bei den unterschiedlichen Manifestationen nicht alle Substanzen gleich gut wirken. Das heißt, wenn wir eine Situation haben, wie Sie sie gerade geschildert haben – hochaktive Psoriasis und hochaktive Arthritis –, dann wird man in jedem Fall etwas wählen müssen, was nicht nur die Arthritis gut behandelt, zum Beispiel Leflunomid, sondern etwas, das auch eine sehr gute Wirkung auf die Haut hat.

Frau Dr. Müller: Wegen des Hautbefalls?

Herr Prof. Dr. Krüger (DGRH): Ja.

Frau Dr. Müller: Okay. - Danke schön.

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

Herr Dr. Nell: Ich komme noch einmal auf Methotrexat zurück. In der Studie hatten zwei Drittel der Patienten eine Dosierung, meine ich, von 15 mg und mehr. Das heißt aber auch, ein Drittel der Patienten hatten dann weniger als 15 mg MTX bekommen. Ausweislich der Fachinformation kann ich MTX bis maximal 25 mg hochdosieren. Das steht für mich in gewisser Weise im Widerspruch; daraus ergibt sich eine Frage: Wie ist der Einsatz, die Dosierung von MTX generell? Das wäre vielleicht erneut eine Frage an Herrn Krüger.

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

Herr Prof. Dr. Krüger (DGRH): Es ist richtig, dass Methotrexat bis 25 mg – manche sagen sogar, bis 30 mg – hochdosiert werden kann. Damit gibt es zwei Probleme: Zum einen ist oral da keine Bioverfügbarkeit mehr da; das heißt, bei 15 mg ist Schluss, und Sie müssten es dann zumindest in zwei getrennten Dosierungen geben, damit es wieder komplett aufgenommen wird. Das zweite Problem: Mit steigenden Milligrammzahlen nehmen auch die Verträglichkeitsprobleme zu. Es gelingt also einfach nicht bei jedem Patienten, bestimmte Grenzen zu überschreiten, sagen wir einmal, bei sehr empfindlichen 15 mg, bei etwas weniger empfindlichen 20 mg. Da kommt man dann vielleicht in einen Bereich, wo Übelkeit oder Ähnliches das Limit setzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frage beantwortet? – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Mich interessiert jetzt wiederum die Patientengruppe C. Das sind diejenigen Patienten, die schon auf eine biologische Therapie, also auf einen TNF-alpha-Blocker, versagt haben. Das ist ja auch das, was Herr Professor Hecken angesprochen hatte, und dazu habe ich jetzt folgende Fragen: Was würde man jetzt in der Praxis machen? Stellt man noch einmal auf einen TNF-alpha-Blocker um, obwohl sie bereits auf einen versagt haben, oder kommen dann eben auch die neuen Therapien infrage? Wie ist hinsichtlich dieser dritten Fragestellung der Stellenwert wirklich explizit im Verhältnis zu Secukinumab, Apremilast und Ustekinumab?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Krüger. – Der pU hätte selbstverständlich gesagt, unseres ist das Beste. Deshalb fragen wir Sie. Das ist einfach bei uns die Logik.

(Heiterkeit)

Herr Prof. Dr. Krüger (DGRH): Dazu sage ich jetzt nichts. – Da muss man sagen, dass im Moment alles natürlich etwas im Fluss ist. Es kommen dauernd neue Medikamente dazu, die unsere Palette sozusagen bereichern, und damit hat man mehr Optionen. Man war lange dabei, auf den ersten TNF-Blocker noch einen zweiten folgen zu lassen. Dieser Anteil – ich informiere mich ständig; ich bin ständig in Kontakt mit Rabbit und der Kerndokumentation – geht langsam zurück, zweiter TNF-Blocker nach erstem. Weil man jetzt andere Wirkprinzipien hat, die gut wirksam sind, geht man häufiger schon bei der zweiten Therapie auf ein anderes Wirkprinzip über, und da ist die Interleukin-17-Hemmung schon diejenige, die am häufigsten angewendet wird.

Beim Ustekinumab ist es so, dass es auf die Haut sehr gut wirkt; aber da gibt es ja, zumindest angedeutet, sogar einige direkte Vergleiche, dass es bei den Manifestationen des Bewegungsapparates vielleicht etwas darunter anzusiedeln ist. Beim Apremilast tut man sich von vornherein ganz schwer, weil es keinen einzigen direkten Vergleich gibt. Das heißt, da gibt es nur Placebo-kontrollierte Studien, und man kann nur indirekte Vergleiche anstellen, die methodisch fragwürdig sind. Aus diesem Alltag heraus – wir betreuen sehr viele Patienten mit dieser Erkrankung – würde man sagen: Bei einem Patienten, der auf einen TNF-Blocker nicht ausreichend angesprochen hat, wird man in der Regel, wenn nicht gravierende Verträglichkeitsprobleme dafürsprechen, Apremilast nicht einsetzen. Das kann nur dann sein, wenn er zum Beispiel eine Menge Kontraindikationen hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Nachfrage, Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Also, Ustekinumab oder Secukinumab wären dann die beiden, die man einsetzen würde?

Herr Prof. Dr. Krüger (DGRH): Nein, im Moment Secukinumab oder Ixekizumab, seit es jetzt zur Verfügung steht. Wie gesagt, Ustekinumab ist für diese Indikation, also schwere periphere Arthritis, Daktylitis, vermutlich, ohne dass wir einen ganz exakten direkten Vergleich haben, etwas darunter anzusiedeln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Teupen und dann Herr Kunz.

**Frau Teupen:** Wir haben noch eine Frage zu einem etwas anderen Themenblock. Uns liegen hier in den Unterlagen zumindest für einen Teil der Fragestellung Daten zur Lebensqualität vor. Sie haben erfreulicherweise zwei Fragebögen eingesetzt, den SF-36 und

den DLQI. Nun zeigen sich hierbei keine signifikanten Unterschiede. Können Sie noch etwas dazu sagen, wie das aus den anderen Daten zu interpretieren ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön, Herr Schacht.

Herr Dr. Schacht (Lilly): Ja, wir haben diese Daten und auch noch andere Lebensqualitätsendpunkte erfasst. Leider ist es so, dass bei diesen Studiengrößen die Wirksamkeit, die man bei den Kern-endpunkten sieht, also den Haut- und Gelenkendpunkten, bei denen wir im direkten Vergleich Überlegenheit sehen, sich nicht unbedingt auch in der Lebensqualität widerspiegelt. Dafür sind einfach diese Studien nicht groß genug. Natürlich sieht man Unterschiede bei den Placebo-Daten. Man sieht, dass es prinzipiell auf die Lebensqualität wirkt. Nur sehen wir leider keinen Unterschied zwischen diesen beiden aktiven Produkten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzung, Frau Kurzawa.

Frau Dr. Kurzawa (Lilly): Vielleicht aus medizinischer Sicht noch ergänzend zu dem Thema Lebensqualität: Wir haben zwar keinen signifikanten Unterschied gesehen, wie Herr Schacht das ja eben schon dargelegt hat. Nichtsdestotrotz sehen wir aber durchaus numerische Unterschiede zugunsten von Ixekizumab im Vergleich zu Adalimumab bei der Fatique, bei der Bewertung des Krankheitszustandes durch den Patienten und auch bei der Verbesserung der Gelenkschmerzen, sodass in der Gesamtschau, wenn man sich das heterogene Krankheitsbild auch mit der verschiedenen Symptomatik vorstellt, sich doch zumindest hier ein numerischer Unterschied zugunsten von Ixekizumab zeigt, im Vergleich zu Placebo hochsignifikante Unterschiede, wie Herr Schacht gerade schon dargelegt hat.

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

**Herr Kunz:** Frage an Herrn Krüger: Habe ich Sie richtig verstanden, dass das in der Leitlinie vorgesehene Vorgehen, bei Versagen eines TNF-alpha-Inhibitors einen anderen zu wählen, jetzt nicht mehr praktiziert wird? Gibt es für diesen Wechsel, für diesen Switch zwischen einem TNF-alpha-Inhibitor und einem anderen, Vergleichsstudien?

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

Herr Prof. Dr. Krüger (DGRH): In der EULAR-Leitlinie, die aber, wie gesagt, 2014 erstellt wurde, war das noch so positioniert, dass man sagte, in der Regel wird zunächst ein TNF-Blocker eingesetzt. Jetzt sind wir vier Jahre weiter, da ist das nicht mehr so eindeutig zu sagen.

Hinsichtlich des Anteils der Zweittherapie mit TNF-Blocker, wenn der erste wegen Wirkverlust beendet wird – wohlgemerkt, wir reden nicht von Unverträglichkeit –, ist es sicherlich so, dass der Anteil derer, die ein anderes Wirkprinzip anwenden, zunimmt. Das sieht man eigentlich in der Tendenz von Jahr zu Jahr. Aber natürlich ist es kein grober Fehler, einen zweiten TNF-Blocker einzusetzen, weil das natürlich auch mit Erfolgen verbunden ist; das wurde ja mangels Alternativen zehn Jahre lang so gemacht. Im Prinzip nimmt aber eben der Anteil derer zu, die sagen: Jetzt probieren wir ein anderes Wirkprinzip aus. Direkte Vergleiche laufen, soweit ich die Studienlandschaft im Überblick habe; aber es gibt noch keine Ergebnisse.

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

Herr Dr. Clausen: Ich habe eine Frage an den Hersteller. Es gab ja statistisch signifikante Unterschiede beim Leeds Enthesitis Index bei den druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenken. Ursprünglich war die Ergebnissicherheit als Hinweis gekennzeichnet worden, wurde dann aber mit der Begründung abgewertet, die Relevanz dieses Effektes könne nicht sicher eingeschätzt werden. Stimmen Sie dieser Abwertung von Hinweis zu Anhaltspunkt zu?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Kretschmer.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Wir werfen uns gerade den Ball zu, wer es beantwortet; also gehe ich in die Bütt. – Wir sehen, wie ich im Eingangsstatement schon gesagt habe, diese Endpunkte als sehr patientenrelevant, weil sie ja gerade auf das Risiko hindeuten, die Selbstständigkeit zu verlieren und der Zerstörung der Gelenke Vorschub zu leisten. Das, worauf Sie rekurrieren, kommt aus der Bewertung vom IQWiG und liegt, soweit ich mich daran erinnere, an der Imputationsmethode, also an der Methode, wie wir fehlende Werte oder Patienten, die halt auf Rescue waren, ersetzt haben. Ich glaube, da haben wir gezeigt – Herr Schacht hat es erwähnt; er greift schon zum Mikrofon, um das noch zu ergänzen –, dass man, wenn man die eine und die andere Methode anwendet, wie das in der Statistik ja oft üblich ist, trotzdem signifikante Unterscheide zeigen kann. Damit sehen wir für Ixekizumab einen Zusatznutzen immer noch und bei Weitem als gegeben bzw. als angebracht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schacht zur Aussagesicherheit.

Herr Dr. Schacht (Lilly): Ergänzend dazu; jetzt weiß ich auch, worum es geht. – Was das IQWiG noch sehen wollte, war, wie genau die Non-Responder aufgeschlüsselt wurden. Man konnte sozusagen aus verschiedenen Gründen ein Non-Responder sein. Das konnte zum Beispiel als Erstes sein: Man hat die Woche 24 in der Studie erreicht und war dann einfach nur für diesen speziellen Fragebogen kein Non-Responder, ganz normal. Das Zweite: Man hat die Rescue-Therapie bekommen und ist deswegen kein Non-Responder gewesen. Das Dritte: Man hatte den Schwellenwert an Baseline nicht – zum Beispiel hatte man keine Hautsymptomatik –, und diejenigen haben wir dann als Non-Responder gewertet. Oder das Vierte war: Man ist aus der Studie herausgefallen, man hat also die Therapie aus irgendwelchen Gründen abgebrochen; dann war man ebenfalls ein Non-Responder. Das fehlte bei dieser Aufschlüsselung, die wir ja erst in der Stellungnahme nachgereicht haben. Deswegen wurde das heruntergewertet. Von daher würden wir sagen: Mit der Nachreichung haben wir diese Pflicht erfüllt, und somit sollte diese Abwertung nicht mehr stattfinden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi dazu.

Herr Dr. Vervölgyi: Das muss ich richtigstellen. Hinsichtlich der Ergebnisse zur Enthesitis, mit dem LEI erhoben, ist es tatsächlich so, dass es wegen des kleinen Effektes zum "Anhaltspunkt" gegangen war. Im Mittel sind wir hier, wenn ich genau gucke, bei einem Unterschied von 0,68 Gelenken. Da war für uns eben die Frage: Ist das ein relevanter Unterschied? Bei dem LEI werden ja sechs Gelenke betrachtet, und angesichts dessen, dass es sich im Mittel um weniger als ein Gelenk ändert, also ein bisschen mehr als ein

halbes, war für uns halt unklar, ob das ein relevanter Effekt ist. Das war genau der einzige Grund in diesem Zusammenhang, warum wir dann auf "Anhaltspunkt" gegangen sind.

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

Frau Dr. Kurzawa (Lilly): Vielleicht nur ergänzend dazu: Der LEI bewertet ja nicht die Gelenke, sondern die Sehnenansätze. Sie haben natürlich völlig recht, das sind sechs Stück. Von daher ist dann aber die Relevanz vielleicht doch noch eine andere. Zudem vielleicht auch noch einmal zu dem Verständnis der Leistung: Wir haben sehr viele Sehnenansätze im Körper, und für die Psoriasis Arthritis sind eben sechs ausgewählt worden, die besonders häufig betroffen sind. Von daher ist aus unserer Sicht hier eine signifikante Verbesserung durchaus auch von klinischer Relevanz.

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

Herr Dr. Rasch (vfa): Ich habe nur eine kurze Anmerkung dazu. Sie haben es ja gesagt, Herr Vervölgyi: Wegen der kleinen Effekte haben Sie die Aussagesicherheit dann herabgestuft. Aber damit nehmen Sie ja eine Doppelbestrafung vor: Sie stufen das Ausmaß als gering ein, und Sie stufen auch noch die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens herab. Ich hätte das bei dem Ausmaß nachvollziehen können, wenn Sie von geringen Effekten sprechen; aber bei der Wahrscheinlichkeit kann ich das dann nicht mehr nachvollziehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Das Ausmaß des Zusatznutzens haben wir deswegen als gering eingeschätzt, weil in der Gesamtheit der anderen Endpunkte, die ähnliche Aspekte abbilden, da auch gar keine Effekte zu sehen waren. Das war der Hauptgrund, warum wir beim Ausmaß auf "gering" gegangen sind. Normalerweise würde man sagen, stetiger Endpunkt, dazu gibt es noch keine feste Methodik; also würde man sagen: nicht quantifizierbar. Das ist aber eigentlich hier anders gemacht worden, weil wir gesehen haben, dass in den übrigen Endpunkten, die tatsächlich ähnliche Aspekte abbilden, einfach gar keine Effekte zu sehen sind. Das war der Grund, warum wir im Ausmaß heruntergegangen sind. Der Grund dafür, warum wir auf "Anhaltspunkt" gegangen sind, war tatsächlich die Unklarheit, ob dieser Effekt überhaupt relevant ist, ob man überhaupt auf Basis dieses Endpunktes von Zusatznutzen sprechen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel. – Erledigt? – Fragen? – Ich habe noch mal Herr Kunz und dann Herrn Professor Krüger.

Herr Kunz: Ich habe eine Frage zu den aufgetretenen Nebenwirkungen, insbesondere denjenigen an den Injektionsstellen. Ist dies auf die Anwendung durch den Patienten zurückzuführen? Ist das auf die Art der Applikation mit Spritze zurückzuführen, oder gibt es noch weitere Dinge, die dies beeinflusst haben könnten? Würde mit einem anderen Applikationssystem damit gerechnet werden, dass die gleichen Nebenwirkungen auftreten, vielmehr die unerwünschten Ereignisse?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kurzawa.

Frau Dr. Kurzawa (Lilly): Sie sprechen die Reaktionen an der Einstichstelle an. Grundsätzlich ist es so, wie Sie das erwähnt haben, dass es bei den Injektionen zu einer Rötung kommt, zu einer Schwellung nach der Injektion. Wir wissen bisher nicht hundertprozentig, woran es denn eigentlich liegt. Wir empfehlen den Patienten bestimmte Injektionsorte, also den Oberschenkel, den Bauch und auch die Rückseite der Arme. Wir empfehlen auch, dass das Ixekizumab vorher aus dem Kühlschrank genommen wird, damit eben die Injektionslösung nicht so kalt ist. Aber eine ganz genaue Rationale, warum es zu diesen Reaktionen an der Einstichstelle kommt, haben wir bisher nicht. Es ist eine übliche unerwünschte Wirkung bei den Biologika. Wir sehen, dass diese Reaktionen an der Einstichstelle initial relativ hoch sind, im Langzeitverlauf über die Therapie aber deutlich reduziert sind. Wir haben jetzt, Ende Juni, die ersten Drei-Jahres-Daten auf dem Europäischen Kongress präsentiert, und hierbei konnten wir zeigen, dass die initialen Reaktionen, die wir nach drei Jahren gesehen haben, bei den Patienten bis auf etwa die Hälfte reduziert sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Krüger, dann Herrn Nell und Herrn Rasch.

Herr Prof. Dr. Krüger (DGRH): Ich komme erneut kurz zur Enthesitis zurück. Ich will nur ergänzen, dass das tatsächlich für die Patienten unter dem Aspekt des Leidensdrucks ein extrem gravierender Endpunkt ist. Das bildet der Leeds-Index vielleicht gar nicht so sehr ab, weil es im Prinzip ausreicht, wenn die Ferse massiv betroffen ist, sodass der Patient nicht mehr gehfähig ist, damit nicht mehr arbeitsfähig ist, und das würde nur mit einer Lokalisation sozusagen bewertet. Neben der Haut ist bei vielen Patienten die Enthesitis tatsächlich das, was den Leidensdruck des Patienten am meisten beeinflusst, und insofern meine ich, dass dies ein ganz besonders wichtiger Endpunkt ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Nell und dann Herr Rasch.

Herr Dr. Nell: Ich habe noch eine Frage an den Hersteller, noch einmal zur Studie: Wie erklären Sie sich, dass unter Ixekizumab mehr Patienten die Therapie abgebrochen haben als unter dem Komparator? Ich glaube, das waren 14 Prozent versus 2 Prozent. Auf der anderen Seite: Es gibt keine erhöhten Abbruchraten wegen UEs, und meines Wissens gab es auch kein unzureichendes Ansprechen; da gab es auch keinen Unterschied.

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

Herr Dr. Schacht (Lilly): Ja, es gibt einen Patienten, der unter Adalimumab die Studie abgebrochen hat, weil er die Einschlusskriterien nicht erfüllt hatte, und sieben Patienten unter Ixekizumab. Diese sieben teilen sich über verschiedenste Gründe auf: Zwei hatten die Einschlusskriterien nicht erfüllt, nur einer mit unerwünschtem Ereignis, einer mit Patientenwunsch, einmal Sponsorentscheidung und zweimal unzureichende Wirksamkeit. Also ergibt sich hier kein Muster, dass es irgendwelche Gründe gab, die besonders zu einem Studienabbruch in dem einen oder anderen Arm geführt haben.

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

Herr Dr. Rasch (vfa): Noch eine kurze Anmerkung zu der Äußerung von Herrn Vervölgyi: Sie haben ja gerade gesagt, dass Sie sich unsicher waren, ob die Effekte bei

druckschmerzhaften, geschwollenen Gelenken überhaupt relevant waren; deswegen auch die zweite Abstufung bei der Wahrscheinlichkeit. Allerdings liegt hier zeitgleich auch ein Effekt beim PASI 100 vor, der meines Erachtens unbestritten patientenrelevant sein dürfte. Insofern verstehe ich nach wie vor nicht, warum es dort zu einer Abstufung der Aussagesicherheit gekommen ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das nehmen wir zur Kenntnis, Herr Vervölgyi, ja? – Weitere Fragen sehe ich nicht. – Frau Kretschmer, bitte.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren! Wir hatten drei Blöcke. Einerseits ging es um die Notwendigkeit, eine Aufteilung der Biologika-naiven Patienten vornehmen zu müssen, die Diskussion, in der wir schon gesagt haben, dass es weder Versorgungsrealität ist noch es in den Behandlungsempfehlungen empfohlen wird, weil die Evidenzlage einfach so gering ist, wie sie ist. Herr Krüger hat da meines Erachtens sehr eindrückliche Worte verwendet. Deshalb spielen für uns die prognostischen Faktoren bei der Unterteilung keine Rolle. Es bleiben damit die Gesamtheiten der Biologika-naiven Patienten und Biologika-erfahrenen Patienten übrig. Die Effekte, die wir bei der Gruppe der Biologika-naiven Patienten zeigen können, stehen auch für das, was patientenrelevant ist: Die Sehnenansätze, die Schmerzen an den Gelenken und die Hautbetroffenheit sind eben die Effekte, aufgrund derer wir einen Zusatznutzen als gerechtfertigt ansehen.

Der dritte Punkt dazu betrifft die Frage, wann bei den Biologika-erfahrenen Patienten das Ixekizumab einsatzfähig wird. Da muss ich, wie Sie schon gesagt haben, Herr Hecken, natürlich sagen, dass Ixekizumab hier gute Daten vorgelegt hat, hochwirksame Daten vorgelegt hat, sodass wir hier in diesem Bereich der Biologika-erfahrenen Patienten es auch als die Therapie für einen wohl wirksamen Einsatz sehen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Herzlichen Dank dafür, dass Sie a) so lange gewartet haben und uns b) hier nun doch noch 45 Minuten lang Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das, was hier jetzt diskutiert worden ist, in unsere Entscheidungsfindung einzubeziehen haben. – Damit ist diese Anhörung beendet. Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 13:34 Uhr

Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.



# Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2018-03-01-D-343 Ixekizumab

Stand: März 2018

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

# Ixekizumab 2018-B-11-z zur Behandlung der aktiven Psoriasis-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 Übersicht "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	Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V:  • Apremilast (Beschluss vom 6.August 2015)  • Secukinumab (Beschluss vom 02. Juni 2016)
	Therapiehinweise: -Adalimumab (Beschluss vom 21. November 2006) -Leflunomid (Beschluss vom 16. August 2007, zuletzt geändert am 15. Mai 2008)
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 A	rzneimittel:				
Ixekizumab Taltz®	Ixekizumab, allein oder in Kombination mit Methotrexat, ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis die unzureichend auf eine oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben .				
Krankheitsmodifi	zierende Antirheumatika (DMARD)/ Langsamwirkende Antirheumatika/ "Basistherapeutika"				
Methotrexat L01BA01 generisch	[] und der Psoriasis arthropathica. [] (FI Methotrexat Lederle Stand Juni 2016)				
Leflunomid L04AA13 generisch	Leflunomid (medac®) ist ein antirheumatisches Basistherapeutikum ("disease modifying antirheumatic drug" [DMARD]) zur Behandlung von Erwachsenen mit:  • aktiver rheumatoider Arthritis.  • aktiver Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica). (Stand November 2015)				
Natriumaurothiom alat M01CB01 Tauredon®	[] Arthritis psoriatica. [] (FI Tauredon Stand November 2012)				
Biologika					
Etanercept L04AB01 Enbrel <sup>®</sup>	Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) Behandlung der aktiven und progressiven Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Basistherapie unzureichend ist. Enbrel verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis und reduziert das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Schädigungen der peripheren Gelenke bei Patienten mit polyartikulären symmetrischen Subtypen der Erkrankung. (Stand April 2016)				

	II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet
Infliximab L04AB02 Remicade <sup>®</sup> / Inflectra <sup>®</sup>	Psoriasis-Arthritis Remicade® ist indiziert zur Behandlung der aktiven und fortschreitenden Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, wenn deren Anspreche auf eine vorhergehende krankheitsmodifizierende, antirheumatische Arzneimitteltherapie (DMARD-Therapie) unzureichend gewesen ist. Inflectra™ sollte verabreicht werden • in Kombination mit Methotrexat • oder als Monotherapie bei Patienten, die eine Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat zeigen oder bei denen Methotrexat kontraindiziert ist. Infliximab verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis und reduziert die Progressionsrate peripherer Gelenkschaden, wie radiologisch bei Patienten mit polyartikularem symmetrischem Subtyp der Krankheit belegt wurde (Stand Juni 2016)
Adalimumab L04AB04 Humira <sup>®</sup>	Psoriasis-Arthritis Humira ist indiziert zur Behandlung der aktiven und progressiven Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine vorherige Basistherapie angesprochen haben. Humira reduziert das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Schädigungen der peripheren Gelenke bei Patienten mit polyartikularen symmetrischen Subtypen der Erkrankung und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit. (Stand Juni 2016)
Golimumab L04AB06 Simponi <sup>®</sup>	Psoriasis-Arthritis (PsA) Simponi ist zur Anwendung als Monotherapie oder in Kombination mit MTX zur Behandlung der aktiven und fortschreitenden Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen indiziert, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend gewesen ist. Simponi verringert nachweislich die Progressionsrate der peripheren Gelenkschäden, bestimmt anhand von Röntgenaufnahmen bei Patienten mit polyartikulären symmetrischen Subtypen der Erkrankung und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit. (Stand Juni 2016)
Ustekinumab L04AC05 Stelara®	Psoriatische Arthritis (PsA) STELARA ist allein oder in Kombination mit MTX für die Behandlung der aktiven psoriatischen Arthritis bei erwachsenen Patienten indiziert, wenn das Ansprechen auf eine vorherige nicht-biologische krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD) Therapie unzureichend gewesen ist. (Stand Juli 2015)
Certolizumab Pegol L04AB05. Cimzia ®	Psoriasis-Arthritis Cimzia ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) für die Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen angezeigt, wenn das vorherige Ansprechen auf eine Therapie mit DMARDS ungenügend war. In Fällen von Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat oder wenn die Fortsetzung der Behandlung mit Methotrexat ungeeignet ist, kann Cimzia als Monotherapie verabreicht werden. (Stand Dezember 2015)
Apremilast L04AA32 Otezla®	Psoriasis-Arthritis Otezla allein oder in Kombination mit krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Arzneimitteln (DMARDs) ist indiziert zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. (Juli 2016)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet				
Secukinumab L04AC10 Cosentyx®	Secukinumab, allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX), ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend gewesen ist. (Stand April 2016)			
Steroidale Antirh	eumatika (Glucokortikoide)			
Prednisolon H02AB06 generisch	• andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) nicht angewandt werden können:  — Spondarthritiden (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke (DS b, c), Arthritis psoriatica (DS c, d), enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität (DS a)			
Prednison H02AB07 generisch	Andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) nicht angewandt werden können:  – Spondarthritiden (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke (DS b, c), Arthritis psoriatica (DS c, d), enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität (DS a)			
Triamcinolon H02AB08 Volon <sup>®</sup>	Andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) nicht angewandt werden können: Spondarthritiden (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke, Arthritis psoriatica, enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität);			
Nichtsteroidale A	ntirheumatika (NSAR oder NSAID)			
z. B. Acemetacin M01AB11 generisch	Acemetacin 60 Heumann zusätzlich bei:  – akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall)  – chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthritis), (Acemetacin Heumann FI, Stand April 2015)			

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen, Lauer-Fischer-Taxe®



# **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

Vorgang: 2018-B-011z (Ixekizumab)

Auftrag von: Abt. AM

bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 05.03.2018

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

#### Inhalt

Indikation:	Systematische Recherche:	2
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:		
IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse	Behandlung von erwachsenen Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis	3
Systematische Reviews	Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	3
Leitlinien	IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse	4
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren	Systematische Reviews	7
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	Leitlinien	26
Literatur47	Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren	42
	Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	45
Anhang:	Literatur	47
	Anhang:	50

#### Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Psoriasis-Arthritis durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 15.02.2018 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 392 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 27 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

# Indikation:

Behandlung von erwachsenen Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis.

# **Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:**

Übersicht zVT, Tabellen "I. Zweckmäßige Vergleichstherapie" und "II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet."

# Abkürzungen:

AE	Adverse event
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DMARD	Disease-modifying antirheumatic drug
EULAR	European League Against Rheumatism
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GRAPPA	Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MTX	Methotrexat
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drugs
PsA	Psoriasis Arthritis
PsARC	Psoriatic Arthritis Response Criteria
SAE	Serious adverse event
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TNF	Tumor necrosis factor
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

#### IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

## G-BA, 2016 [10].

# Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der ArzneimittelRichtlinie (AM-RL): Anlage XII Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Secukinumab vom 2. Juni 2016

#### Secukinumab

# Anwendungsgebiet Psoriasis Arthritis (PsA)

Secukinumab (Cosentyx®), allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX), ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend gewesen ist.

# Zweckmäßige Vergleichstherapie:

ein TNF-alpha-Hemmer (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) ggf. in Kombination mit Methotrexat

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

#### Siehe auch:

IQWIG, 2016 [15].

# G-BA, 2015 [9].

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 – Apremilast vom 6. August 2015

#### Siehe auch:

IQWiG, 2015 [14].

# **Apremilast**

## Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis

Otezla allein oder in Kombination mit krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Arzneimitteln (DMARDs) ist indiziert zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, ist:

 TNF-alpha-Hemmer (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab) ggf. in Kombination mit Methotrexat.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

#### G-BA, 2006 [12].

Bekanntmachung des Beschlusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie/AMR in

#### Adalimumab (Humira®)

Bei Rheumatoider Arthritis und Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica), Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise Beschluss vom: 21.11.2006; In Kraft getreten am: 12.07.2007 Indikation

Adalimumab ist ein rekombinanter humaner monoklonaler

# Anlage 4: Therapiehinweis zu Adalimumab

Antikörper. Adalimumab ist zugelassen zur Behandlung

- der mäßigen bis schweren aktiven Rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika, einschließlich MTX, angesprochen haben,
- der schweren, aktiven und progressiven Rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit MTX behandelt wurden.
- der aktiven und progressiven Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf die vorherige Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika angesprochen haben,
- der schweren aktiven ankylosierenden Spondylitis bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben.

... 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. Folinsäurepräparate), 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 Krankheits-verlauf, 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 medizinischtherapeutischer 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, DAS-Score, Labor) zu verzeichnen ist, ist die Therapie mit Adalimumab abzusetzen.

# G-BA, 2007 [11].

Tragende Gründe zum Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis

zu Leflunomid

# Leflunomid (Arava®)

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise; Beschluss vom: 16.08.2007 / 15.05.2008; In Kraft getreten am: 21.12.2007 / 03.09.2008

**Indikation:** Leflunomid ist ein antirheumatisches Basistherapeutikum. Es ist zugelassen zur Behandlung Erwachsener mit aktiver rheumatoider Arthritis und aktiver Psoriasis-Arthritis.

#### **Psoriasis-Arthritis**

Die Wirkung aller bisher untersuchten DMARDs bei der Psoriasis-Arthritis wird generell als gering bis mittelmäßig eingeschätzt. Im Gegensatz zur rheumatoiden Arthritis konnte für kein DMARD in dieser Indikation eine Verzögerung der Progression von Gelenkdestruktionen belegt werden. Es existieren bisher keine vergleichenden Studien von Leflunomid mit anderen Basistherapeutika zur Wirksamkeit bei Psoriasis-Arthritis.

Patienten mit Psoriasis-Arthritis, die gleichzeitig systemisch behandlungsbedürftige Hautläsionen aufweisen, sollten primär mit MTX oder Ciclosporin behandelt werden, da bei diesen Substanzen eine gute Wirksamkeit nicht nur bezüglich der dermatologischen Symptome, sondern auch bezüglich der arthritischen Symptome belegt ist. Bei der kleinen Gruppe von Patienten mit Psoriasis-Arthritis ohne wesentliche dermatologische Symptomatik kommt, sofern eine Therapie mit NSAR nicht ausreichend ist, unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus der Einsatz von Leflunomid oder MTX in Betracht.

#### Systematische Reviews

# Kawalec P et al., 2018 [16].

Comparative effectiveness of abatacept, apremilast, secukinumab and ustekinumab treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and network meta-analysis

# 1. Fragestellung

To assess the comparative effectiveness and safety of novel biologic therapies in psoriatic arthritis (PsA) and to establish the position of the non-anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) biologic drugs in the treatment regimen of the disease.

#### 2. Methodik

**Population:** adults with moderate and severe PsA **Intervention:** abatacept, apremilast, secukinumab, and ustekinumab, and at least one study arm included a licensed dosage of those drug

Komparator: another biologic agent or placebo

Endpunkt: ACR20, ACR50, PASI75 (efficacy outcomes) and any

AEs, SAEs, and withdrawals due to AEs

**Recherche:** from inception to 07/2017

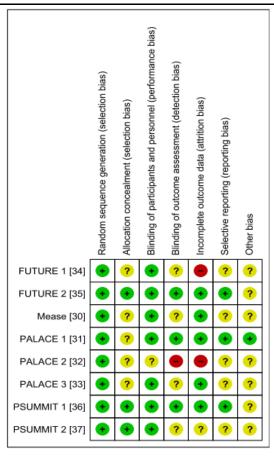
Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8

RCTs/k.A.

**Qualitätsbewertung der Studien:** The methodological quality of eligible RCTs and the risk of bias within individual studies were assessed using the tool recommended by the Cochrane Collaboration.

#### 3. Ergebnisdarstellung

Qualität der Studien: The methodological quality of RCTs in this review was categorized as high, and the risk of bias was assessed as low. The probability of occurrence of bias in most studies and domains was considered low.



- Eight trials were homogeneous enough to perform an NMA for the overall population as well as for the anti-TNF-α- naive subpopulation
- Five studies were appropriate to perform an NMA for the anti-TNF-αexperienced subpopulation
- four studies were appropriate for inadequate response to anti-TNF therapy and/or discontinued treatment due to safety or tolerability issues

#### Relative treatment effects

- No significant differences between treatments were revealed with the exception of the following:
  - secukinumab 300 mg increased the ACR20 response rate in the overall population in comparison with apremilast (P = 0.020);
  - (2) apremilast reduced the rate of withdrawal due to AEs in comparison with ustekinumab (P = 0.002);
  - (3) secukinumab 150 and 300 mg increased the ACR20 response rate in the anti-TNF-α-naive subpopulation in comparison with apremilast and ustekinumab (*P* ranging from 0.004 to 0.024).
  - There was no evidence for the higher efficacy of secukinumab over apremilast and/or ustekinumab in the anti-TNF-α-failure and anti-TNF-α-failure subpopulations
  - Compared with placebo, all treatments induced a higher rate of ACR20 and ACR50 responses in the overall population.
  - All treatments except abatacept significantly increased the rate of PASI75 response compared with placebo.

- Only apremilast reduced the rate of any AEs and SAEs in comparison with placebo. Ustekinumab was the only treatment which significantly increased the rate of withdrawal due to AEs compared with control.
- Abatacept and apremilast were no better than placebo in inducing ACR20 response among patients from the anti-TNF-  $\alpha$ -failure

#### 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Our study revealed no significant differences among non-anti-TNF- $\alpha$  biologics in the treatment of PsA in the comparisons performed with regards to the highest efficacy and safety. Both in the overall population and in the analyzed subpopulations, secukinumab 300 mg was ranked the highest for the ACR20 response rate. Secukinumab 300 mg was the safest drug in terms of any AEs, and ustekinumab 90 mg presented the lowest overall risk of SAEs. Head-to-head trials and evaluation of comparative efficacy and safety between non-TNF- $\alpha$  biologics are warranted to inform clinical decision making with a relevant treatment paradigm.

# Song GG et al., 2017 [23].

Relative efficacy and safety of apremilast, secukinumab, and ustekinumab for the treatment of psoriatic arthritis

# 1. Fragestellung

To assess the relative efficacy and safety of apremilast, secukinumab, and ustekinumabat different doses in patients with active psoriatic arthritis (PsA).

#### 2. Methodik

Population: patients with active PsA

**Intervention:** apremilast, secukinumab, and ustekinumab

Komparator: placebo

**Endpunkt:** clinical efficacy with ACR20 and safety

Recherche: 01/2017

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8

RCTs/3289 patients

#### Qualitätsbewertung der Studien: Jadad score

## 3. Ergebnisdarstellung

Qualität der Studien: Jadad scores of the studies were 3–4, which indicated a high quality study.

Networkmeta-analysis of the efficacy of apremilast, secukinumab and ustekinumab in RCTs:

- Secukinumab 150mg, secukinumab 75mg, ustekinumab 90mg, apremilast 30mg, apremilast 20mg, and ustekinumab 45mg were also more efficacious than placebo
- there was no significant difference in the efficacy among the eight interventions.

Networkmeta-analysis of the safety of apremilast, secukinumab, and ustekinumab in RCTs:

- The number of serious adverse events did not differsignificantly among the apremilast, secukinumab, ustekinumab, and placebo groups
- 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

All drug treatments were more efficacious than placebo; however, there were no significant differences in the efficacy and safety between the drugs at the different doses.

# Druyts E et al., 2017 [8].

Treatment modifying factors of biologics for psoriatic arthritis: a systematic review and Bayesian metaregression

# 1. Fragestellung

The aim of this study was to explore factors that modify treatment effects of non-conventional biologics versus placebo in patients with psoriatic arthritis.

#### 2. Methodik

**Population:** patients with psoriatic arthritis **Intervention:** The following treatments as monotherapy or in combination with a conventional disease-modifying anti-rheumatic

drugs (DMARDs\*) were considered eligible:

- Etanercept
- Infliximab
- Adalimumab
- Golimumab
- Certolizumab
- Tocilizumab
- Anakinra
- Abatacept
- Rituximab
- Ustekinumab
- Secukinumab

**Komparator:** The following comparisons as monotherapy or in combination with a conventional DMARD were considered eligible:

- Placebo or no treatment
- Any of the above mentioned interventions

**Endpunkt:** The following outcomes at 12 and 24 weeks (continuous, categorical or both) were considered: *Efficacy* 

- 20% improvement in the American College of Rheumatology response criteria (ACR 20 response)
- 50% improvement in the American College of Rheumatology response criteria (ACR 50 response)
- 75% improvement in the Psoriasis Area and Severity Index (PASI 75 response)

Quality of Life

- SF-36 Physical Component Summary (PCS)
- SF-36 Mental Component Summary (MCS)

Recherche: from inception to 10/2014

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 12

# Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane risk-of-bias tool

## 3. Ergebnisdarstellung

Qualität der Studien: The risk-of-bias assessment indicated that most included studies had a low risk of bias.

#### ACR 20:

- treatment effects for ACR 20 response at 12 weeks were significantly lower in trials enrolling older versus younger patients (OR=0.48)
- Furthermore, treatment effects for ACR 20 at 12 weeks were significantly higher in trials with longer versus shorter psoriasis disease durations (OR=2.94).
- At 24 weeks, trials with longer versus shorter PsA duration showed significantly higher treatment effects for ACR 20 response (OR=1.88)

#### ACR 50:

- treatment effects at 12 weeks that were significantly greater in trials with a larger versus smaller proportion of males (OR=2.27),
- significantly smaller in trials with higher versus lower proportions of prior anti-TNF use (OR=0.28) and in trials published more recently versus earlier (OR=0.37)

#### PASI 75:

- treatment effects for PASI 75 were significantly higher in trials with higher versus lower proportions of male patients (OR=2.56 at 24 weeks), and in trials with patients with higher versus lower swollen joint counts and higher versus lower tender joint counts (OR=8.33 at 12 weeks; OR=14.44 at 24 weeks)
- trials with a high versus low proportion of prior anti-TNF use showed significantly smaller treatment effects (OR=0.41 at 24 weeks)

# SF-36 PCS:

 treatment effects for SF-36 PCS scores at 24 weeks were significantly higher in trials with patients with a longer versus shorter psoriasis disease duration (OR=2.95) and longer versus shorter PsA disease duration (OR=4.76), and in trials published in an earlier versus later year (OR=4.19)

## SF-36 MCS:

 The exploratory analyses suggested that age and proportion of Caucasian patients were associated with treatment effects for SF-36 MCS scores  However, in the meta-regression analysis, there were no significant associations observed

# 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Our analyses show that differences in baseline characteristics may explain some of the differences in response to biologics versus placebo across different trials. Accounting for these factors in future studies will likely be important.

# Wu D et al., 2017 [27].

Efficacy and safety of biologics targeting interleukin-6, - 12/23 and -17 pathways for peripheral psoriatic arthritis: a network meta-analysis

# 1. Fragestellung

To investigate the comparative efficacy, safety and tolerability of IL-6, IL-12/23 and IL-17 inhibitors for patients with active PsA.

#### 2. Methodik

Population: patients with PsA

Intervention: IL-6, IL-12/23 and IL-17 inhibitors

Komparator: placebo

**Endpunkt:** 20% or 50% improvement in ACR criteria reported as the

primary or major secondary outcome at week 24.

Recherche: 12/2016

Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 6 RCTs

/n=2411 participants

Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Collaboration's tool

## 3. Ergebnisdarstellung

Qualität der Studien: The risk-of-bias assessment indicated that all included studies were of high quality.

 Six studies investigating secukinumab, ustekinumab, clazakizumab and ixekizumab were included in the analysis

Meta-analysis of direct treatment effects:

- Pooled effect sizes suggested that all biologics, irrespective of dose, improved ACR20 and ACR50 at week 24 when compared with placebo [ACR20: OR 1.23 (95% CI 0.50, 3.04); ACR50: OR 1.88 (95% CI 0.61, 5.78)]
- no significant difference between secukinumab, clazakizumab and placebo in terms of AEs, SAEs and tolerability.
- Ixekizumab (both 80mg every 2 weeks and 80mg monthly) had more AEs than placebo
- ustekinumab (45mg and 90mg) was even more tolerable than placebo [OR 0.28 (95% CI 0.10, 0.78) and OR 0.32 (95% CI 0.13, 0.83), respectively]

ACR 20 response according to prior anti-TNF exposure:

Two trials reported the effects of prior anti-TNF exposure on the

- efficacy of ustekinumab and secukinumab
- Anti-TNF-naive patients responded significantly better than placebo patients, irrespective of dose
- In contrast, only higher doses of secukinumab and ustekinumab were significantly more effective than placebo in achieving ACR20 in anti-TNF-failure patients

Network meta-analysis of direct comparisons:

- All treatments of ustekinumab, secukinumab and ixekizumab showed significant differences when compared with placebo in both ACR20 and ACR50.
- All these inhibitors were comparable to placebo in terms of safety and tolerability except secukinumab 150mg monthly, which was more tolerable than placebo [OR 0.23 (95% Crl 0.03, 0.83)]

Network meta-analysis of mixed comparisons:

- With regards to the ACR20 response for IL-6, IL-12/23 and IL-17 inhibitors, secukinumab 300mg monthly was more effective than secukinumab 75mg monthly [OR 1.97 (95% Crl 1.02, 3.56)], ustekinumab 45mg every 12 weeks [OR 2.71 (95% Crl 1.20, 5.92)] and clazakizumab 200mg monthly [OR 6.22 (95% Crl 1.77, 20.68)].
- Secukinumab 150mg monthly was more effective than ustekinumab 45mg every 12 weeks [OR 1.89 (95% Crl 1.00, 3.62)] or clazakizumab 200mg monthly [OR 4.28 (95% Crl 1.39, 14.29)].
- Secukinumab 75mg monthly was more effective than ustekinumab 45mg every 12 weeks [OR 3.22 (95% Crl 1.04, 10.90)].
- With regards to the ACR50 response of IL-6, IL-12/23 and IL-17 inhibitors, secukinumab 300mg was more effective than ustekinumab 45mg [OR 2.60 (95% Crl 1.06, 6.36)]

# 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

In conclusion, secukinumab may be the safest and most efficacious short-term treatment for peripheral PsA among all the new biologics targeting the IL-6, IL-12/23 and IL-17 pathways.

# Ramiro S et al., 2016 [21].

Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature review

1. Fragestellung *Update von Ash et al. 2012* 

To update the evidence on efficacy and safety of pharmacological agents for the management of patients with PsA through a systematic literature review with meta-analysis if possible to inform the task force on the update of the EULAR recommendations for the management of PsA.

## 2. Methodik

Population: adults with PsA

for the 2015 update of the EULAR recommendation s for the management of psoriatic arthritis

## **Intervention/Komparator:**

- biological DMARD, (bDMARD)
- synthetic DMARD (sDMARD: conventional (csDMARD) and targeted (tsDMARD)
- 10 systemic glucocorticoids; non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)
- or any combination of them

**Endpunkte:** efficacy (e.g. ACR; PASI, radiographic progression), safety (e.g. withdrawals due to AEs)

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 2010 – 12/2014 Anzahl eingeschlossene Studien (Gesamt): 17 Qualitätsbewertung der Studien: Risk of Bias Cochrane tool

#### 3. Ergebnisse

Detaillierte Studiencharakteristika siehe Anhang:

- In total, 15 papers and 2 abstracts focused on tumour necrosis factor inhibitors (TNFis), mainly the ones for which no data were previously available in PsA8—golimumab and certolizumab pegol
- one study on the combination of infliximab with MTX versus MTX in MTX-naïve patients,28 one post hoc analysis with adalimumab and one study compared two etanercept regimens.
- A substantial part of the new evidence (6 papers and 10 abstracts) addressed the new compounds: UST (bDMARD anti-IL-12/23), SEC (bDMARD, anti-IL-17A) and APR (tsDMARD, inhibitor of phosphodiesterase 4).
- No studies were found on biosimilars, glucocorticoids or NSAIDs

#### Tumour necrosis factor inhibitors

- no trial comparing the start of a TNFi as monotherapy versus the start of a TNFi with MTX.
- comparing the combination of infliximab and MTX with MTX did not provide useful information (1 Studie → Respond)
- Efficacy of tumour necrosis factor inhibitors (including golimumab and certolizumab pegol) was confirmed
- The Psoriasis Randomized Etanercept STudy in Subjects with Psoriatic Arthritis (PRESTA) trial,30–33 comparing two regimens of etanercept (50 mg twice a week vs 50 mg once a week) revealed no differences in joint responses (similar ACR responses), nor in the effect on the entheses, dactylitis or on functional disability, but a higher skin response for the higher dose (PASI75 of 55% for etanercept twice a week vs 36% for etanercept once a week).

Drugs with new modes of action: ustekinumab, secukinumab and apremilast

• All were placebo-compared trials

Efficacy - Risk Ratios versus Placebo:

Treatment arm vs PBO	ACR20 RR (95% CI)	ACR50 RR (95% CI)	ACR70 RR (95% CI)	PAIS75 RR (95% CI)	PASI90 RR (95% CI)
UST 90mg	2.17 (1.71; 2.76)	3.25 (2.14; 4.95)	4.63 (2.18; 9.82)	6.94 (3.79; 12.72)	11.85 (3.80; 36.93)
UST 45mg	1.95 (1.52; 2.50)	2.78 (1.81; 4.27)	3.90 (1.81; 8.39)	6.39 (3.46; 11.78)	8.00 (2.51; 25.51)
SEC 300mg	3.31 (2.04; 5.36)	4.90 (2.29; 10.50)	19.60 (2.68; 143.23)	3.90 (1.90; 7.98)	5.24 (1.96; 14.04)
SEC 150mg	5.82 (1.56; 21.71)	4.74 (3.08; 7.29)	11.14 (4.52; 27.44)	4.76 (1.92; 11.78)	6.62 (1.88; 23.30)
SEC 75mg	4.47 (0.66; 30.26)	3.59 (2.30; 5.61)	7.94 (3.18; 19.83)	3.75 (0.82; 17.06)	4.26 (0.40; 45.59)
APR 30mg	1.98 (1.64; 2.38)	NA	NA	NA	NA
APR 20mg	1.70 (1.40; 2.06)	NA	NA	NA	NA

<sup>\*</sup> Time point of the primary endpoint: for UST and SEC 24 weeks, for APR 16 weeks

#### Safety

#### Ustekinumab

 No differences in withdrawals due to AEs or serious infections with UST compared with PBO.

#### Secukinumab

- no differences in withdrawals due to AEs or SAEs in SEC compared with PBO.
- some cases of candidiasis with SEC (2% in FUTURE-1 and 5% in FUTURE-2, both with SEC 150 mg), though not leading to more withdrawals, and no case was observed with PBO.

## Apremilast

- numerically slightly more withdrawals due to AEs (eg, 7.1% with APR30 mg, 6% with APR20 mg vs 4.8% PBO in PALACE-1), but there were no differences in SAEs.
- Up to 19% of the patients on APR developed diarrhoea, which occurred early after treatment start and was usually self-limited.

For the three new compounds, no signals on higher malignancy rates compared with PBO were identified.

#### 4. Fazit der Autoren

UST, SEC and APR are new drugs with efficacy demonstrated for the treatment of PsA. No major safety signals arise, but long-term studies are needed. This review informed about the European League Against Rheumatism recommendations for management of PsA.

5. Kommentare zum Review Unterschiedliche Vortherapien

# Ungprasert P et al., 2016 [24].

Indirect comparisons of the efficacy of biological agents in patients with psoriatic arthritis with an inadequate response to traditional disease-

# 1. Fragestellung

This meta-analysis aimed at assessing the comparative efficacy of these agents in patients who had persistently active disease despite traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)/ disease-Modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs), or who could not tolerate NSAIDs/DMARDs.

#### 2. Methodik

**Population**: patients with active PsA despite of DMARDs/NSAIDs or could not tolerate DMARDs/NSAIDs

Intervention: targeted therapies

Komparator: placebo Endpunkt: ACR20

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): up to 11/2014

modifying antirheumatic drugs or to nonsteroidal antiinflammatory drugs: A metaanalysis

# Anzahl eingeschlossene Studien (Gesamt):12 Qualitätsbewertung der Studien: modified Jadad scale

Sonstige methodische Hinweise

- Bewertung der Homogenität der Studienergebnissse anhand der l<sup>2</sup>-Statistik, Meta-analyse mittels Random effects model,
- Indirekter Vergleich nach Bucher und Song

# 3. Ergebnisdarstellung

Study characterstics

Biological DMARD vs placebo:

- Infliximab: 2 studies
- Adalimumab: 2 studies
- Etanercept:2 studies
- Golimumab 1 study
- Certolizumab: 1 study
- Ustekinumab:2 studies
- Apremilast: 1 study
- Secukinumab: 1 study

All studies with Jadad score ≥3

 Substantial heterogeneity between all bDMARDs with respect to ACR20 (l<sup>2</sup>= 72%)

## Direct comparison:

- Superiority of biologics compared to placebo based on ACR20
  - o all anti-TNF apha (7 studies): RR 4,4 (95% CI 3,4; 5,5); low heterogeneity between all anti-TNF apha studies
  - ustekinumab 45mg (2 studies): RR 1,9 (95% CI 1,4;
     2,7);l²=0%
     ustekinumab 90mg (studies): RR 2,1 (95% CI 1,6; 2,7);l²=0%
  - o secukinumab / apremilast: RR not stated

(ACR Response rates for verum and placebo: → Anhang)

# Indirect comparison (siehe Tabelle)

- older TNF inhibitors had a statistically significantly higher chance of achieving ACR20 response compared with apremilast 20mg, apremilast 30mg,ustekinumab 45mg,ustekinumab 90mg,and certolizumab
- Secukinumab superior to apremilast and ustekinumab 45 mg

	ACR20 response ra	te
Indirect comparison	RR (95% CI)	p Value
All older anti-TNF/Certolizumab	2.20 (1.48-3.26)	< 0.001
All older anti-TNF/Apremilast 20 mg	3.36 (2.10-5.38)	< 0.001
All older anti-TNF/Apremilast 30 mg	2.42 (1.55-3.77)	< 0.001
All older anti-TNF/Utse kinumab 45 mg	2.38 (1.68-3.35)	< 0.001
All older anti-TNF/Utsekinumab 90 mg	2.08 (1.48-2.93)	< 0.001
All older anti-TNF/Secukinumab 75 mg	1.90 (0.95-3.78)	0.07
All older anti-TNF/Secukinumab 150 mg	1.10 (0.58-2.09)	0.33
All older anti-TNF/Secukinumab 300 mg	1.21 (0.63-2.29)	0.57
Certolizumab/Apremilast 20 mg	1.53 (0.88-1.53)	0.13
Certolizumab/Apremilast 30 mg	1.10 (0.66-1.82)	0.71
Certolizumab/Utsekinumab 45 mg	1.08 (0.71-1.64)	0.72
Certolizumab/Utsekinumab 90 mg	0.95 (0.63-1.44)	0.81
Certolizumab/Secukinumab 75 mg	0.86 (0.42-1.79)	0.68
Certolizumab/Secukinumab 150 mg	0.50 (0.25-1.00)	0.05
Certolizumab/Secukinumab 300 mg	0.55 (0.28-1.09)	0.08
Apremilast 20 mg/Utsekinumab 45 mg	0.71 (0.43-1.16)	0.18
Apremilast 20 mg/Utsekinumab 90 mg	0.62 (0.38-1.02)	0.06
Apremilast 20 mg/Secukinumab 75 mg	0.57 (0.26-1.22)	0.16
Apremilast 20 mg/Secukinumab 150 mg	0.33 (0.16-0.68)	0.003
Apremilast 20 mg/Secukinumab 300 mg	0.36 (0.17-0.75)	0.008
Apremilast 30 mg/Utsekinumab 45 mg	0.98 (0.62-1.56)	0.93
Apremilast 30 mg/Utsekinumab 90 mg	0.86 (0.54-1.37)	0.53
Apremilast 30 mg/Secukinumab 75 mg	0.79 (0.37-1.67)	0.55
Apremilast 30 mg/Secukinumab 150 mg	0.46 (0.23-0.93)	0.03
Apremilast 30 mg/Secukinumab 300 mg	0.50 (0.25-1.00)	0.05
Utsekinumab 45 mg/Secukinumab 75 mg	0.80 (0.40-1.61)	0.53
Utsekinumab 45 mg/Secukinumab 150 mg	0.47 (0.24-0.91)	0.03
Utsekinumab 45 mg/Secukinumab 300 mg	0.50 (0.26-0.98)	0.04
Utsekinumab 90 mg/Secukinumab 75 mg	0.91 (0.45-1.83)	0.79
Utsekinumab 90 mg/Secukinumab 150 mg	0.53 (0.28-1.02)	0.06
Utsekinumab 90 mg/Secukinumab 300 mg	0.58 (0.30-1.11)	0.11

# 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

Our study demonstrated that patients with PsA who did not have an adequate response from or could not tolerate DMARDs/ NSAIDs had a higher probability of achieving the ACR20 response with older TNF inhibitors (etanercept, infliximab, adalimumab,and golimumab) and secukinumab at the dose of 150 mg and 300 mg weekly, compared with apremilast, certolizumab, and ustekinumab. However, this analysis has some limitations. Therefore, head-to-head comparisons are required to confirm these findings. Physician should take this data in conjunction with other factors such as patients' comorbidities, safety profile of each medication, mode of administration, and patient's preference into account when considering a biologic agent for an individual patient.

#### 5. Kommentare zum Review

 Kein Einschluss direkter Vergleiche der Medikamente; indirekte Vergleiche beruhen nur auf placebo-kontrollierten Studien; zentrale Annahme der Konsistenz der Ergebnisse aus direkten und indirekter Evidenz kann dadurch nicht beurteilt werden

- zentrale Annahme der Ähnlichkeit anhand der Studiencharakteristika untersucht: vergleichbare Baselinecharakteristika der Patienten mit Ausnahme der Vortherapien (vorangegangene TNF Inhibitortherapie in 1 der 2 Ustekinumab- und in der Sekukinumab-Studie mgl.)
- Placebo (=Brückenkomparator) zwischen den Studien aufgrund der verschiedenen Applikationsschemata der aktiven Medikamente unterschiedlich (Infusion / SC / oral; unterschiedliche Häufigkeit der Anwendung)
- Outcome beschränkt sich auf ACR20 an Woche 12-24, keine anderen Endpunkte betrachtet

# Wang J et al., 2016 [25].

A systematic review on the effcacy and safety of Infliximab in patients with psoriasis

#### 1. Fragestellung

Our study will analyze the applications of randomized and controlled clinical trials of infliximab in the treatment of psoriasis by meta-analysis in order to evaluate the efficacy and safety of infliximab for the treatment of psoriasis.

#### 2. Methodik

Population: Psoriasis Patients

**Intervention:** infliximab

Komparator: placebo or methotrexate

**Endpunkte** Psoriasis Area and Severity Index (PASI) score before and after treatment. The observed Total Efficiency, TE=(cure + markedly effective)/total number of cases £ 100%. The adverse events were also observed

during treatment

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis 2014

**Anzahl eingeschlossene Studien** (Gesamt): 13 (davon 5 articles regarding the treatment of psoriasis arthritis (PsA) by infliximab)

Qualitätsbewertung der Studien: Quality analysis was carried out using the method described in Juni10 et al. Four quality evaluation criteria were used for the assessment of randomized controlled trials: 1. Did the trial use the correct randomized method? 2. Is concealment of allocation assessed and is the method correct? 3. Was the blind method used in the trial? 4. Does the trial have withdrawals or dropouts? Does the trial have the intention to treat analysis if follow ups or drop outs occur? If all 4 evaluation criteria are met then there is a low risk of bias.

## 3. Ergebnisdarstellung

<u>Hinweis:</u> berichtet werden ausschließlich die Ergebnisse zu: 5 articles regarding the treatment of psoriasis arthritis (PsA) by infliximab)

The efficacy of infliximab (5mg/ kg) and placebo in the controlled treatment of psoriasis arthritis (PsA).

A V. canada 18	Complete State of Sta	*	45 patients in placebo	pracebo	A CD 30 officions	,
A Karanaugn	Kandom Double-biinded	A	100 patients in initiximab 5 mg/kg,	100 patients in infliximab 5 mg/kg, 24 weeks infliximab 5 mg/kg and	ACK 20 emclency	4
			100 patients in placebo	placebo		
Antoni C <sup>19</sup>	Random Double-blinded	A	100 patients in infliximab 5 mg/kg,	14 weeks infliximab 5 mg/kg and	ACR 20 efficiency	4
			100 patients in placebo	placebo		
Asta Baranauskaite <sup>20</sup>	Asta Baranauskaite <sup>20</sup> Open-label, Random	В	51 patients in infliximab+	16 weeks infliximab 5 mg/kg and	ACR 20 efficiency	2
			methotrexate 5 mg/kg, 48	placebo		
			patients in methotrexate			
Christian E. Antoni <sup>21</sup>	Christian E. Antoni <sup>21</sup> Random Double-blinded	A	52 patients in infliximab 5 mg/kg,	16 weeks infliximab 5 mg/kg and	ACR 20 efficiency	4
			52 patients in placebo	placebo		
LAURAC COATES <sup>22</sup>	LAURAC COATES <sup>22</sup> Random Double-blinded	٧	31 patients in infliximab 5 mg/kg,	16 weeks infliximab 5 mg/kg and ACR 20 efficiency	ACR 20 efficiency	4
			32 patients in placebo	placebo		

- The 5 research studies had clinical homogeneity and statistical homogeneity (x2=8.28, p=0.08).
- The results of metaanalysis showed that statistically significant differences in efficacy were found for the infliximab (5 mg/kg) group compared with the control group, which received placebo in treatment of psoriasis arthritis(PsA) [OR8.36, 95% CI (5.63, 12.40)]<sup>18-22</sup> (see Fig. 4).

# 4. Fazit der Autoren

In conclusion, infliximab treatment is well tolerated and leads to significant associated with symptom relief in psoriasis patients

# Conway R et al., 2015 [7].

Risk of liver injury among methotrexate users: A metaanalysis of randomized controlled trials

#### Fragestellung

To evaluate the relative risk and severity of liver disease among patients treated with methotrexate.

#### 2. Methodik

 $\textbf{Population:} \ \textbf{Adults with rheumatoid arthritis, psoriasis, psoriatic arthritis or }$ 

inflammatory bowel disease

Intervention: MTX
Komparator: No MTX

Endpunkte Liver adverse events

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): April 2014

Anzahl eingeschlossene Studien (Gesamt): 32 including 1 RCT on PsA

Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias tool

#### 3. Ergebnisdarstellung

Qualitätsbewertung: low risk of bias in the included studies

- 1 RCT on PsA (Kingsleyetal. [21]): MTX vs placebo (n=221), study duration 24 w
- Increased risk of total liver AE with MTX: RR 6.17 (95%CI 1.41-26.9)

#### 4. Fazit der Autoren

Our study found an increased risk of elevated transaminases but not liver failure, cirrhosis or death with MTX compared to other agents. We were unable to assess long-term liver toxicity due to the short duration of included clinical trials.

# Conway R et al., 2015 [6].

Methotrexate use und risk of lung disease in psoriasis, psoriatic arthritis, and inflammatory bowel disease: systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials

#### 1. Fragestellung

To evaluate the relative risk of pulmonary disease among patients with psoriasis, psoriatic arthritis, and inflammatory bowel disease treated with methotrexate.

#### 2. Methodik

 $\textbf{Population:} \ \textbf{Adults with rheumatoid arthritis, psoriasis, psoriatic arthritis or }$ 

inflammatory bowel disease

Intervention: MTX Komparator: No MTX

Endpunkte: respiratory adverse events

Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Jan 2014

Anzahl eingeschlossene Studien (Gesamt): 7 RCTs including 1 RCT on

PsA

Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Risk of Bias tool

#### 3. Ergebnisdarstellung

Qualitätsbewertung: low risk of bias in the included studies

- 1 RCT on PsA: MTX vs placebo (n=221), study duration 24 w:
- No increased risk of total adverse respiratory events with MTX (RR 1.27 [95%CI 0.81-2.01])

#### 4. Fazit der Autoren

Findings suggested that there was no increased risk of lung disease in methotrexate treated patients with non-malignant inflammatory diseases. Given the limitations of the study, however, we cannot exclude a small but clinically important risk.

# Lemos LL et al., 2014 [17].

Treatment of psoriatic arthritis with anti-TNF agents: a systematic review and meta-analysis of efficacy, effectiveness and safety

## 1. Fragestellung

To provide a comprehensive and up to date review on the efficacy and safety of the anti-TNF drugs adalimumab, etanercept, golimumab and infliximab used in active PsA. Additionally, to present results of observational studies aiming to reveal the results of these anti-TNFs in real life settings.

#### 2. Methodik

Population: Patients with PsA older than 18 y

Intervention: anti-TNFs

Kontrolle: other anti-TNFs or controls

#### **Endpunkte**

- Improvements of 20, 50 and 70 % in the American College of Rheumatology (ACR) criteria;
- PsARC, the EULAR response, PASI70/75, DAS28, HAQ, SF-36, FACIT-F
- adverse events

**Suchzeitraum** (Aktualität der Recherche): from inception to 11/08/2013 **Anzahl eingeschlossene Studien** (Gesamt): 15 , davon 9 RCT, 6 Observationsstudien (davon waren 5 Registerstudien)

**Qualitätsbewertung der Studien:** methodological quality by modified Jadad Score (RCT) /Newcastle Ottawa scale (observational studies); risk of bias by Cochrane Risk of Bias Tool

#### 3. Ergebnisdarstellung

Quality of studies based on Jadad sore: 7 RCT high quality, 2 RCT fair quality

#### Anti-TNF vs Placebo

#### ACR20 response

Comparison	Number of studies	Risk Ratio (95% CI)	l <sup>2</sup>
Adalimumab vs Placebo	2 (n=413)	3.42 (2.08; 5.63)	38%
Etanercept vs Placebo	2 (n=265)	4.15 (2.71; 6.36)	0%
Golimumab vs Placebo	1 (n=259)	4.20 (2.51; 7.03)	n.a
Infliximab vs Placebo	3 (n=403)	3.50 (0.76;16.13)	96%

#### ACR50 response

Comparison	Number of studies	Risk Ratio (95% CI)	l <sup>2</sup>
Adalimumab vs Placebo	2 (n=413)	10.02 (4.71; 21.28)	0%
Etanercept vs Placebo	2 (n=265)	9.12 (4.06; 20.49)	0%
Golimumab vs	1 (n=259)	6.81 (2.79; 16.62)	n.a.

Placebo			
Infliximab vs Placebo	3 (n=414)	8.24 (0.85; 79.73	91%

# ACR70 response

ACITY ICSPONSC			
Comparison	Number of	Risk Ratio (95% CI)	ľ
	studies		
Adalimumab vs	2 (n=413)	4.81(0.69; 33.42)	10%
Placebo	, ,	,	
Etanercept vs	2 (n=265)	14.75 (1.97;110.51)	0%
Placebo			
Golimumab vs	1 (n=259)	3.48 (0.77; 15.80)	n.a.
Placebo			
Infliximab vs	3 (n=414)	7.93 (1.24; 50.57)	71%
Placebo	·		

#### **Direct comparison** (1 RCT, n=100): ACR20

- Adalimumab vs infliximab: RR 0.92 (95%Cl 0.69;1.23)
- Etanercept vs infliximab: RR 0.94 (95%Cl 0.71;1.25)
- Adalimumab vs etanercept: RR 0.98 (95%Cl 0.73; 1.32)
- → no stat. sign. difference

#### Safety

- no difference between anti-TNF and control in the occurrence of AEs and SAEs; analysis of AEs had substantial heterogeneity.
- Treatment discontinuation due to AEs was not different between anti-TNF and control groups, except for the subgroup of patients who used infliximab.

#### Subgroup analysis: Use of methotrexate

In most of the included studies, the concomitant use of MTX by patients in the anti-TNF group provided no additional benefit.

#### 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

It was not possible to draw conclusions of efficacy differences between anti-TNF agents since the few studies comparing biologicals with each other were included, and in addition, these studies were not designed for such a purpose. All the same, the results suggest that there are no differences among the anti-TNF drugs and other factors should be taken into account in the choice of medication, such as costs and patient convenience, since these drugs have different dosing and schemes regimens and different routes of administration.

# Coates LC et al., 2014 [4].

Systematic Review of Treatments for Psoriatic Arthritis: 2014 Update for the GRAPPA

Summary based

# 1. Fragestellung

To performed a systematic review of current literature on the efficacy of different therapies, management, and therapeutic strategies for PsA, in order to provide information for the development of the new GRAPPA treatment recommendations.

#### 2. Methodik

Population: patients with PsA

Intervention: all therapies used in PsA: NSAID, DMARDs; biologics

Komparator: Included interventions

Endpunkte: Efficacy (e.g. ACR response, measures of enthesitis, dactylitis)

safety

on:

Acosta Felquer ML et al., 2014 [1].

Orbai AM et al., 2014 [20].

Rose S et al., 2014 [22]. Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): up to February 2013/ March 2014

Qualitätsbewertung der Studien: k.A.

Grading of the body evidence using GRADE

3. Ergebnisdarstellung: Summary

#### Peripheral arthritis (Acosta Felguer et al 2014).

Although nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) have been commonly prescribed for peripheral arthritis, little new evidence supporting efficacy could be documented. However, new data were reported on traditional use of disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD), specifically methotrexate (MTX), where results from 2 RCT suggested its potential efficacy. Limited data from observational and open-label studies provide additional lower-level evidence for the efficacy of MTX, leflunomide, and cyclosporine in PsA.

Higher levels of evidence support the use of anti-tumor necrosis factor (TNF) agents in PsA. Statistically significant improvements in measures of joint disease were demonstrated with etanercept, adalimumab, infliximab, golimumab, and certolizumab pegol compared with placebo, although effect sizes were not always available. Other biological DMARD, specifically ustekinumab, abatacept, brodalumab, and secukinumab, also demonstrated statistically significant improvements compared to placebo.

Apremilast, a small molecule that specifically inhibits phosphodiesterase 4, was superior to placebo in a series of 4 Phase III studies. Results with combination therapies were also reported, particularly MTX in combination with anti-TNF therapies and other biologics in trials without placebo controls.

(siehe Tab.)

Table 1. Effect size and number needed to treat (NNT) in controlled trials in patients with psoriatic arthritis.	d numbe	r needed t	to treat (I	VNT) in c	ontrolled	trials in pa	tients witl	h psoriatic	arthritis.					
	MTX9	CSA <sup>19</sup>	LFN <sup>17</sup>	$ADA^{28}$	ADA <sup>23</sup> ADEPT	$ADA^{29}$	ETA <sup>20</sup>	INF <sup>31</sup> IMPACT	INF <sup>31</sup> INF <sup>30</sup> IMPACT IMPACT 2	GOL <sup>34</sup>	CZP <sup>37</sup>	$UST^{39}$	$ABAT^{39}$	Apre- milast <sup>52</sup>
Patients (n) on treatment/ control Mean dose	16/19 10 mg/ wIM	38/34 2.5-4 mg/k/d	95/91 20 mg /d	51/49 40 mg eow	151/ 162 40 mg eow	58/55 40 mg eow	101/104 25 mg biw	52/52 5 mg/kg	100/ 100 5 mg /kg	100/ 100 146/ 113 5 50 mg /kg mg/mo	138/ 136 200 q2w	06.700 mg qw	40/42 10 mg/kg	67/68 20 mg bid,
Comparator	NSAID	PBO	PBO	PBO	PBO 2.5	CSA 2.5–3.75 mg/kg/d +ADA	PBO g/d	PBO	PBO	PBO	PBO	PBO	PBO	PBO
Followup, weeks Tender joint score, ES Swollen joint score, ES	24	84	24 0.22 0.17	12	24	84	24	16	24	24	24	12	24	12
Pain, VAS; ES HAQ, ES Tender joint count, 0–78; ES Swollen joint count,	-0.15	0.26	0.29	0.64 0.49 0.25	0.94			1.74 0.87 1.14	1.96	99.0		\$9.0		
0–76; ES ACR20, NNT	0.33	0.13		0.3	6		3	1.17	3	co	3	4	4	4 bid 5 qd
PsARC, NNT Primary endpoint	-	4 Tender PsARC Joint Index (Ritchie)	4 Psarc	ACR20 wk 12	ACR20 wk 12 and x-ray	10 PsARC 12 mo	ACR20 wk 12	ACR20 wk 16	ACR20 wk 14	ACR20 wk 14 and vdH-S wk 24	ACR20 wk 12 and x-ray	ACR20 wk 12	ACR20 day 169	ACR20 wk 12

MTX: methorrexate; CSA: cyclosporine; LFN: leftunomide; ADA: adalimumab; ETA: etanercept, INF: infliximab; GOL: golimumab; CZP: certolizumab pegol; UST: ustekinumab; ABAT: abatacept; ES: effect size; NNT: number needed to treat; ACR20: American College of Rheumatology 20% response; PsARC: Psoriatic Arthritis Response Criteria; VAS: visual analog scale; vdH-S Sharpívan der Heijde score; eow: every other week; biw: twice weekly; q2w:

every 2 weeks; q4w: every 4 weeks; bid: twice/daily; qd: once daily.

# Axial disease (Nash et al. 2014)

Scant data are available on traditional therapies for axial disease in PsA (e.g., NSAID, MTX, etc.), but limited new data are available for targeted biologics and novel agents. Although improvement in axial disease is not often specified as an endpoint, significant benefits have been noted in RCT of anti-TNF therapies in AS, psoriasis, and PsA, particularly regarding disease activity, range of motion, physical function, and quality of life, both as monotherapy and in combination with other DMARD. Other biologics (e.g., ustekinumab, brodalumab) have reported some success in axial PsA in small open-label studies.

#### Enthesitis (Orbai et al 2014): 12 studies

Effectiveness of Various Agents for Enthesitis in PsA (level of evidence).

- Effective (1b): Infliximab; golimumab; certolizumab; ustekinumab; apremilast (30 mg twice daily).
- Not effective (1b): Sulfasalazine (2 g daily).
- Not adequately studied: Adalimumab; other disease-modifying antirheumatic drugs (including methotrexate); nonsteroidal antiinflammatory drugs; physiotherapy.

# Dactylitis (Rose, et al 2014): 29 studies

Traditionally, NSAID, local corticosteroid injections, and DMARD have been used to treat dactylitis. In this review, the authors found large variabilities in study designs, outcome measures, and availability of primary data. However, significant improvements in dactylitis were observed with the use of ustekinumab, certolizumab, and infliximab. One etanercept study demonstrated improvementin dactylitis scores, but a placebo-controlled trial is required that targets dactylitis as an endpoint. The role of anakinra remains uncertain.

#### 4. Fazit/Anmerkungen der Autoren

Treatment recommendations from GRAPPA will follow, based on this systematic assessment of the literature.

- 5. Kommentare zum Review
- Bewertung der internen Validität (Risk of Bias) der Primärstudien unklar Aktualisierte GRAPPA-Leitlinie: Siehe Coates et al. 2016 [3]

#### Leitlinien

# Gossec L et al., 2016 [13].

European League

#### **EULAR**

Against
Rheumatism
(EULAR)
recommendations
for the
management of
psoriatic arthritis
with
pharmacological
therapies: 2015
update.

# Fragestellung/Zielsetzung:

Since the publication of the European League Against Rheumatism recommendations for the pharmacological treatment of psoriatic arthritis (PsA) in 2012, new evidence and new therapeutic agents have emerged. The objective was to update these recommendations.

#### Methodik

Grundlage der Leitlinie: Update der LL-Version 2012

- Evidence- und consens-based process
- Task Force: 34 persons from 14 European countries: 27 rheumatologists,
   3 people affected with PsA, 2 health professionals, 1 dermatologist and 1 rheumatologist)
- Systemtic literature search,: 2010 -06/2014 + 01/2015 siehe Ramiro et al.
   2016 [21]), Suchzeitraum vor 2010 (LL-Version 2012): Ash et al. 2012 [2])
- Each recommendation from 2012 as well as those that were newly developed based on the SR were discussed in detail and, where necessary, modified until acceptable to the Task Force; at each step, a 67% majority was required for approval or rejection of a particular recommendation. If a clear-cut approval or rejection was not obtained, the wording was amended until it met the predetermined level of approval
- The Task Force members were provided with the category of evidence and grade of recommendation for each item.
- After the final meeting, an anonymised email-based voting on the level of agreement was performed, using a 0–10 scale with a vote of 0 meaning total disagreement with a particular recommendation and 10 meaning total agreement with it. The means and SDs of scores from the whole group were calculated

LoE: Oxford Levels of Evidence

GoR: verwendetes System nicht beschrieben, Empfehlungen wurden mit A bis C klassifiziert

Sonstige methodische Hinweise

Keine eindeutige Zuordnung der zugrundeliegenden Evidenz zu den Empfehlungen

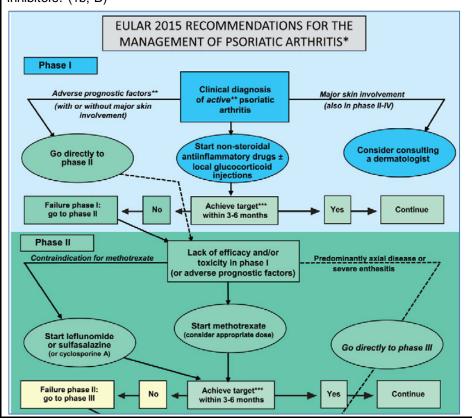
#### Empfehlungen

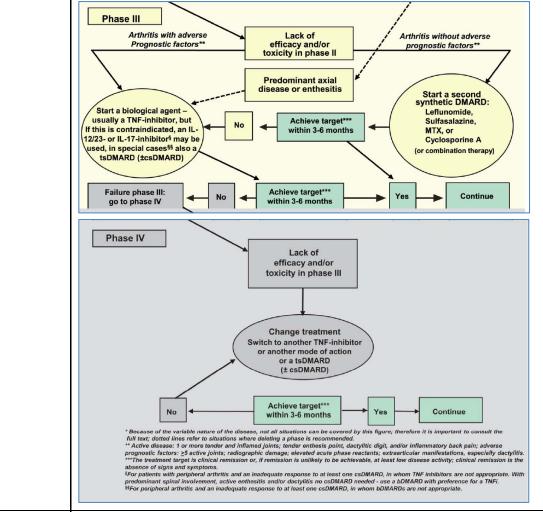
Abbreviation: bDMARD biological DMARD; cs DMARD conventional synthetic DMARD, such as MTX, sulfasaline or leflunomide

- 1. Treatment should be aimed at reaching the target of remission or, alternatively, minimal/low disease activity, by regular monitoring and appropriate adjustment of therapy (1b; A)
- 2. In patients with PsA, NSAIDs may be used to relieve musculoskeletal signs and symptoms (1b; A)
- 3. In patients with peripheral arthritis, particularly in those with many swollen joints, structural damage in the presence of inflammation, high ESR/CRP and/or clinically relevant extra-articular manifestations<sup>a</sup>, csDMARDs should be considered<sup>b</sup> at an early stage<sup>a</sup>, with methotrexate preferred in those with relevant skin involvement<sup>b</sup> (a: 3; B/ b:1b; B)
- 4. Local injections of glucocorticoids should be considered as adjunctive

therapy in PsA<sup>a</sup>; systemic glucocorticoids may be used with caution at the lowest effective dose<sup>b</sup> (a: 3b; C/ b: 4; C)

- 5. In patients with peripheral arthritis and an inadequate response to at least one csDMARD, therapy with a bDMARD, usually a TNF inhibitor, should be commenced. (1b; B)
- 6. In patients with peripheral arthritis and an inadequate response to at least one csDMARD, in whom TNF inhibitors are not appropriate, bDMARD targeting IL12/23 or IL 17 pathways may be considered. (1b; B)
- 7. In patients with peripheral arthritis and an inadequate response to at least one csDMARD, in whom bDMARDs are not appropriate, a targeted synthetic DMARD such as a PDE4-inhibitor may be considered. (1b; B)
- 8. In patients with active enthesitis and/or dactylitis and insufficient response to NSAIDs or local glucocorticoid injections, therapy with a bDMARD should be considered, which according to current practice is a TNF inhibitor. (1b; B)
- 9. In patients with predominantly axial disease that is active and has insufficient response to NSAIDs, therapy with a bDMARD should be considered, which according to current practice is a TNF inhibitor. (1b; B)
- 10. In patients who fail to respond adequately to a bDMARD, switching to another bDMARD should be considered, including switching between TNF inhibitors. (1b; B)





# Coates LC et al., 2016 [3].

## GRAPPA

Group for
Research and
Assessment of
Psoriasis and
Psoriatic Arthritis
2015 Treatment
Recommendations
for Psoriatic
Arthritis

#### Fragestellung/Zielsetzung

To update the 2009 Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) treatment recommendations for the spectrum of manifestations affecting patients with psoriatic arthritis (PsA).

#### Methodik

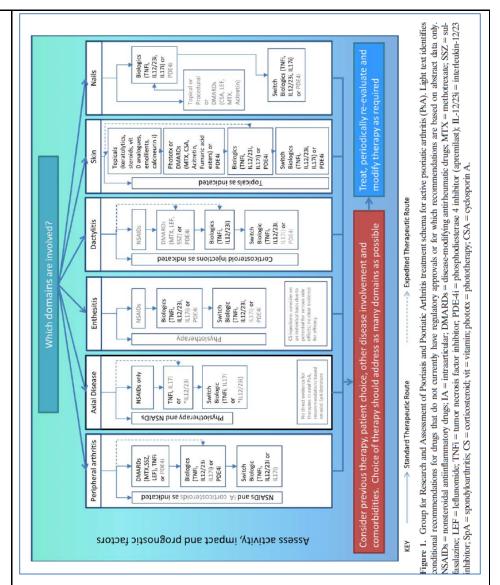
#### Grundlage der Leitlinie:

- systematic literature review of the PsA treatment literature was conducted: Coates et al., 2014 [4]; further literature update and review of abstracts presented at the annual meetings of the American College of Rheumatology (November 2014) and the American Academy of Dermatology (March 2015).
- the Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach was applied
- GRAPPA rheumatologists, dermatologists, and PsA patients drafted recommendations
- recommendations were critically reviewed and edited via in-person discussion and online survey.

#### Sonstige methodische Hinweise:

- Bewertung der internen Validität der Einzelstudien unklar
- Konsensprozess unklar
- Z.T. keine eindeutige Zuordnung der zugrundeliegenden Evidenz zu den Empfehlungen

CADE red	Summary of GRADE recommendations for PsA therapies, by disease domain*  Recommended Recommended (strong) (condi-	y disease domain*  Recommended (conditional)	Not recommended (strong)	No recommendations due to lack of evidence
	DMARDS (MTX, SSZ, LEF),	NSAIDs, oral CS, IA CS, PDE-4i		11.12/23i, 11.17i
Peripheral arthritis, inadequate	INFi, IL-12/23i, PDE-4i	NSAIDs, oral CS, IA CS, IL-177		
response to Dividial.  Peripheral arthritis, inadequate response to biologic treatment Axial Ps.A., biologic-naive†	TNFi NSAIDs, physiotherapy, simple analgesia, TNFi	NSAIDs, oral CS, IA CS, IL-12/ 23i, IL-17i, PDE-4i IL-17i, SI joint CS injections, bisphosphonates, [IL-12/23i]	DMARDs, II6i, Chang	
Axial PsA, inadequate response	Physiotherapy, simple analgesia	NSAIDs, TNFi, IL-12/23i, IL-17i		
	INFi, IL-12/23i	NSAIDs, physiotherapy, CS injections (with extreme caution since injecting CS in weight-bearing entheseal sites can lead to rupture of		DMARDs
	INFi (infliximah, adalimumah, golimumah, CZP)	entheses), PDE-4, IL-17i CS injections, DMARDs (MTX, SSZ, LEF), TNFI (etan.), IL-12/23i, IL-17i, PDE-4i		
	Topical therapies, phototherapy, DMARDS (MTX, LEF, CSA), TNFi, IL-12/23i, IL-17i, PDE-4i			
	TNFi, IL-12/23i	Topical therapies, procedural therapies, DMARDs (CSA, LEF, acitretin, MTX), IL-17t, PDE-4i		



#### Peripheral Arthritis

- Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are conditionally recommended for use in peripheral arthritis to improve symptoms of the disease, but with caution due to their potential adverse effects.
- Corticosteroids are conditionally recommended for peripheral arthritis, to be administered either systemically or intraarticularly, at the smallest dosages required for efficacy (usually ,7.5 mg/day) and for short periods, to minimize adverse effects, including psoriasis flare, after withdrawal of the treatment.
- In DMARD-naive patients, both DMARDs (MTX, leflunomide, and SSZ; cyclosporine is not recommended due to scant evidence of its efficacy and its toxicity profile) and TNFi are strongly recommended for treatment.
- In many instances, DMARDs may be used first, but consideration should be given to early escalation of therapy, particularly in patients with poor prognostic factors (e.g., increased levels of inflammatory markers, high counts of joints with active disease). Despite the lack of evidence from randomized controlled trials (RCTs), DMARDs are recommended based on data from observational studies, their low costs and universal access, and the lack of evidence that a short time delay in the introduction of more effective therapies would impact long-term function and quality of life.

- no definitive evidence to date on the benefit of concomitant DMARDs with biologic therapies. In the TNFi RCTs, similar efficacy results were commonly seen with or without MTX. However, registry data suggest that effect of the monoclonal antibodies, particularly infliximab, persists longer with concomitant DMARD treatment.
- no definitive evidence to date on the benefit of concomitant DMARDs with biologic therapies. In the TNFi RCTs, similar efficacy results were commonly seen with or without MTX. However, registry data suggest that effect of the monoclonal antibodies, particularly infliximab, persists longer with concomitant DMARD treatment (13).

(13) Acosta Felquer ML, Coates LC, Soriano ER, Ranza R, Espinoza LR, Helliw ell PS, et al. Drug therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a systematic review. J Rheumatol 2014:41:2277–85.

#### Axial disease.

- The treatment recommendations for axial disease are derived from diagnostic criteria, screening, monitoring, and response to therapy in ankylosing spondylitis (AS) since these data are not available for axial PsA. For patients with axial symptoms that have not responded to NSAIDs, physiotherapy, and sacroiliac joint injections (when appropriate), initiation of TNFi is recommended;
- DMARDs are not effective for treatment of diseases in this domain.
  There is no available evidence on the efficacy of SSZ in axial disease
  within AS or PsA (29). NSAIDs are conditionally recommended,
  usually as an adjunct to further therapy, for patients with an
  inadequate response to TNFi.
- Formal published data on switching agents for axial disease are not available but observational data support switching as in the other domains, leading to a conditional recommendation in the case of inadequate response to TNFi treatment. Clinical trial data sowing efficacy of secukinumab (phase III trial) (30) and ustekinumab (openlabel proof-of-concept trial with 20 patients) (31) in AS have been published, but these agents are currently not approved for AS or axial PsA.
- 29. Chen J, Lin S, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. Cochrane Database Syst Rev 2014:11:CD004800.
- 30. Baeten D, Baraliakos X, Braun J, Sieper J, Emery P, van der Heijde D, et al. Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2013;382:1705–13.
- 31. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, Puig L, Rahman P, Ritchlin C, et al, on behalf of the PSUMMIT 1 Study Group. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. Lancet 2013;382:780–9.

#### Enthesitis.

- NSAIDs are the first-line agents for treatment of enthesitis, based on expert opinion; however data from RCTs are lacking (32). Physiotherapy is also often prescribed, although formal studies of efficacy have not been published. In one study with defined enthesitis end points and placebo controls, SSZ was not effective (33), and no published data support the efficacy of other DMARDs in placebo-controlled studies (15,32). There is high-quality evidence of the effectiveness of TNFi and ustekinumab (15). Data on the efficacy of PDE-4i (34) and secukinumab (35) for enthesitis in PsA are published in abstract form only. Formal data on treatment switching are not available.
- 15. Orbai AM, Weitz J, Siegel EL, Siebert S, Savage LJ, Aydin SZ, et al, the GRAPPA Enthesitis Working Group. Systematic review of treatment effectiveness and outcome measures for enthesitis in psoriatic arthritis. J Rheumatol 2014;41:2290–4.
- 32. Sakkas LI, Alexiou I, Simopoulou T, Vlychou M. Enthesitis in psoriatic arthritis. Semin Arthritis

Rheum 2013:43:325-34.

33. Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, Cannon GW, Weisman MH, Taylor T, et al Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis: a Department of Veterans Affairs CooperativeStudy. Arthritis Rheum 1996;39:2013–20.

35. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A

#### Dactylitis.

- In contrast to enthesitis, DMARDs were recommended as first-line treatment of dactylitis, based on limited studies for this indication. Corticosteroid injections should also be considered, although no formal studies of this intervention have been published.
- There are efficacy data for biologic agents (TNFi or ustekinumab), but data on treatment switching are not available. Published abstracts show efficacy of both PDE-4i (34) and secukinumab (35) in dactylitis, but again, data on switching agents are not available.
- 34. Gladman DD, Mease PJ, Kavanaugh A, Adebajo AO, Gomez-Reino JJ, Wollenhaupt J, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, is associated with long-term (52-week) improvements in enthesitis and dactylitis in patients with psoriatic arthritis: pooled results from three phase 3, randomized, controlled trials [abstract]. Arthritis Rheum 2013;65 Suppl:S347.
- 35. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A

#### Skin disease

Topical agents are generally the first-line treatment of psoriasis,
particularly milder disease, followed by phototherapy and DMARDs.
Treatment may be initiated with topical agents in combination with
phototherapy or DMARDs in patients with widespread disease. For
patients who do not respond to these therapies, biologic agents are
recommended. Biologic agents may be first-line therapy, with or
without topical treatments and DMARDs, in certain patients. Switching
from one DMARD to another, from a DMARD to a biologic treatment,
or from one biologic treatment to another can be done.

#### Nail disease.

- Recommendations for the treatment of nail disease in PsA rely on data from studies in skin psoriasis; there are relatively few studies, some of which had methodologic issues affecting their interpretation (11,18). The best data were obtained in studies of biologic agents, particularly TNFi, and these agents would certainly be recommended for PsA patients with moderate-to-severe nail involvement. Highquality data on alternative biologic treatments, including ustekinumab and IL-17 inhibitors, have also been published (36,37), and these agents could be considered alternative biologic therapies to TNFi.
- Efficacy of PDE-4i in the treatment of nail disease in psoriasis has been reported in multiple abstracts describing RCTs (38,39), but no published article was available at the time of the literature review.
- 11. Cassell S, Kavanaugh AF. Therapies for psoriatic nail disease: a systematic review. J Rheumatol 2006:33:1452–6.
- 18. Armstrong AW, Tuong W, Love TJ, Carneiro S, Grynszpan R, Lee SS, et al. Treatments for nail psoriasis: a systematic review by the GRAPPA Nail Psoriasis Work Group. J Rheumatol 2014; 41:2306–14.
- 36. Rich P, Bourcier M, Sofen H, Fakharzadeh S, Wasfi Y, Wang Y, et al. Ustekinumab improves nail disease in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from PHOENIX 1. Br J Dermatol 2014;170:398–407.
- 37. Paul C, Reich K, Gottlieb AB, Mrow ietz U, Philipp S, Nakayama J, et al. Secukinumab improves hand, foot and nail lesions in moderate-to-severe plaque psoriasis: subanalysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled, regimen-finding phase 2 trial. J Eur Acad Dermatol Venereol 2014;28:1670–5.
- 38. Gooderham M, Crow ley J, Wasel N, Weisman J, Tyrings S, Hu CC, et al. Apremilast, an oral

phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with nail, scalp and palmoplantar psoriasis: 52-week results from the ESTEEM 2 study [abstract]. J Invest Dermatol 2015;135:S31.

39. Crow ley J, Gooderham M, Wasel N, Weisman J, Tyring S, Hu CC, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with nail, scalp and palmoplantar psoriasis: 52-week results from the ESTEEM 2 study [abstract]. J Am Acad Dermatol 2015;72:AB226.

### Coates LC et al., 2013 [5].

The 2012 BSR and BHPR guideline for the treatment of psoriatic arthritis with biologics

Guideline of British Society for Rheumatology (BSR) and British Health Professionals in Rheumatology (BHPR)

#### Fragestellung:

The guidelines cover adult patients with PsA affecting all domains of psoriatic disease. They provide a stepwise management plan giving clear advice on treatment, including inclusion/exclusion criteria for treatment, monitoring requirements and how to quantify response to biologics. They provide evidence-based advice for the use of anti-TNF therapies in difficult situations, including pregnancy and significant comorbidities. A review on the use of conventional DMARDs prior to the use of anti-TNF therapies was not undertaken.

#### Methodik

#### Grundlage der Leitlinie

- developed by a multidisciplinary working party set up by the British Society for Rheumatology (BSR), including rheumatologists, a dermatologist, specialist nurses and a patient representative.
- Col fully declared
- systematic literature search, including electronic bibliographic databases
   (Medline and Embase) and systematic review databases (Cochrane) up to 1 July 2011.
- Consensus agreement: Following evaluation of the literature, draft guidelines were developed by the working party for presentation at the BSR Annual Meeting in 2011 and 2012. Comments from the wider rheumatology community were invited via the BSR website and were incorporated into later drafts. Final draft guidelines were circulated to all members of the working party for a vote on levels of agreement with each recommendation. Voting was performed anonymously, with possible levels of agreement ranging from 0 (total disagreement) to 10 (total agreement). Results of this vote are included with each specific recommendation.

**LoE:** The literature was reviewed and the quality of evidence was graded by the working party according to the Royal College of Physicians' Concise Guidance to Good Practice.

#### GoR:

- (i) Grade A: meta-analysis of RCTs or an RCT.
- (ii) Grade B: controlled trial or quasi-experimental study or descriptive study.
- (iii) Grade C: expert committee recommendation.

Sonstige methodische Hinweise

Keine eindeutige Zuordnung der zugrundeliegenden Evidenz zu den

#### Empfehlungen

#### Empfehlungen

#### Peripheral arthritis

- Anti-TNF therapy should be considered for those patients with active
  arthritis (defined as at least three tender and three swollen joints) who
  have failed treatment with at least two conventional DMARDs\*. AntiTNF therapy may be considered for patients who have failed only one
  DMARD especially where there is evidence of adverse prognostic
  factors\*\*. (LoE: Grade A)
- All of the licensed anti-TNF therapies are recommended for use in patients eligible for treatment and choice of therapy should be left to the treating physician after considering concomitant medical problems, patients preference and cost effectiveness. For patients requiring rapid control of skin psoriasis an anti-TNF monoclonal antibody is preferred in accordance with the British Association of Dermatology (BAD) guidelines. (LoE: Grade A).
- Anti-TNF therapies should be continued in patients who have responded after 3 months of treatment. In the case of non-responders, consideration should be given to a further 12 weeks of therapy if there has been a partial response and then continuing therapy if there has been a full response compared with baseline (LOE: Grade B).
- Anti-TNF therapies should be considered in patients with severe persistent oligoarthritis (fewer than three tender/swollen joints), which has a major demonstrable influence on well-being and who have failed treatment with at least two conventional DMARDs and appropriate intra-articular therapy (LOE: Grade C).
- \* An adequate therapeutic trial is defined either as failure to tolerate a DMARD or active disease despite treatment of at least 12 weeks at target therapeutic dose of a conventional DMARD e.g. leflunomide, methotrexate, sulfasalazine, ciclosporin
- \*\* adverse prognostic factors defined as 5 or more swollen joints with elevated C-reactive protein (CRP) persisting for more than three months, and/or structural joint damage due to disease, and/or previous use of systemic corticosteroids.

#### Axial disease

 Anti-TNF therapy should be considered for those patients with active axial PsA according to the 2010 update of the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS)/ European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of AS (LOE: Grade A)

#### Safety—infections

 Anti-TNF therapy should not be initiated or continued in the presence of serious active infection, but can be recommenced once the infection has resolved clinically (LOE: Grade B).

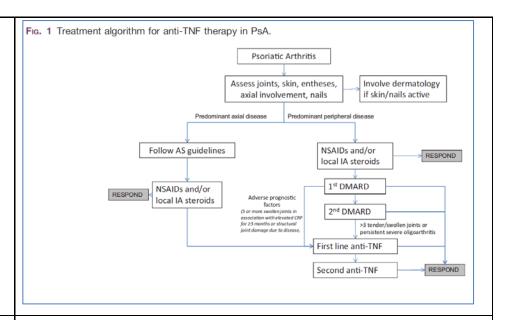
- Anti-TNF therapy should be used with caution in patients at high infection risk after discussing the relative risks and benefits (LOE: Grade C).
- Patients on anti-TNF therapy should be informed of appropriate food hygiene. Patients should also be advised to avoid eating foods that contain unpasteurized milk, uncooked eggs or raw meat (LOE: Grade C).
- There should be a high index of suspicion for the possibility of atypical or opportunistic infections and treatment should be stopped and advice sought in suspected cases (LOE: Grade B).

#### Safety—tuberculosis

- Prior to starting treatment with anti-TNF therapy, all patients should be screened for mycobacterial infection in accordance with the latest national guidelines. Active mycobacterial infection should be adequately treated before anti-TNF therapy is started. Prior to starting anti-TNF therapy, prophylactic anti-tuberculosis
- (TB) therapy (as directed by the latest national guidelines) should be given to patients with evidence of potential latent disease (LOE: Grade B).
- Physicians should be vigilant for the development of mycobacterial infections throughout treatment with anti-TNF and for at least 6 months after discontinuation (LOE: Grade C).
- If patients develop evidence of mycobacterial infection while on anti-TNF therapy, they should receive a full course of anti-mycobacterial chemotherapy— the anti-TNF therapy may be continued during this time if clinically indicated (LOE: Grade C).

#### Safety—HIV and hepatitis

- Patients at risk should be screened for HIV, HBV and HCV prior to anti-TNF therapy (LOE: Grade C).
- HIV or HCV infection should not preclude treatment with anti-TNF therapy, although treatment should only be commenced in those with well-controlled disease and with appropriate monitoring under the care of a hepatologist or HIV specialist (LOE: Grade B).
- Anti-TNF therapy in those with chronic HBV should be approached with caution given the potential risk of reactivation and fulminant hepatitis. Anti-TNF therapy should only be commenced in those with well-controlled disease, with appropriate antiviral treatment and regular monitoring in collaboration with a hepatologist. Consideration should be given to vaccinating those at risk of HBV prior to treatment (LOE: Grade C).



# Wendling D et al., 2014 [26].

Recommendations of the French Society for Rheumatology (SFR) on the everyday management of patients with spondyloarthritis Guidelines of the French Society for Rheumatology (SFR):

Development of practice guidelines for spondyloarthritis spondyloarthritis (including psoriatic arthritis)

#### Methodik

Grundlage der LL

- Update and French adaptation of existing recommendations issued by the ASAS/EULAR and ASAS (Assessment in Spondyloarthritis International Society)
- Funding: SFR participated in organizing the task force meeting and contributed to the publication and translation costs
- Systematic literature review:
  - Search in Medline, Cochrane, Embase: Jan 2010 Jun 2013;
     manual search in conference proceedings
  - o level of evidence of each publication was assessed
- Presentation of the literature review data, discussion among experts, and development of the practice guidelines during conference of interdisciplinary expert group

#### LoE/ GoR

The strength of the practice guidelines (based on the level of evidence) and the level of agreement among experts (rated from 0 [strongly disagrees] to 10 [strongly agrees]) are given for each practice guideline. Strength was graded according to standard practice:

- A: guideline based on level 1 evidence (meta-analysis of RCTs or at least 1 RCT);
- B: guideline based on level 2 evidence (at least 1 non-RCT or quasiexperimental study) or extrapolated from level 1 evidence;
- C: guideline based on level 3 evidence (descriptive study) or extrapolated from level 1 or 2 evidence;

D: guideline based on level 4 evidence (expert opinion) or extrapolated from

level 1, 2, or 3 evidence.

#### Empfehlungen

#### ...7.4. Treatment with conventional medications

15) In the absence of contraindications, NSAIDs constitute the first-line pharmacological treatment of symptomatic spondyloarthritis(A) (10).

In most patients, NSAID therapy effectively controls the jointsymptoms and signs of spondyloarthritis [39,40]. NSAIDs havenon-significant effects on laboratory markers for inflammation[39]; in contrast, various results suggest a beneficial effect onaxial structural damage [41]. When NSAIDs are contraindicated, analgesics and physical therapy should be given preference to the first-line treatment. The response to a given NSAID varies across individuals, and several NSAIDs should therefore be tried beforeconcluding that this drug class is not effective.

16) The NSAID regimen should be tailored to each individual patient, and the lowest dosage and duration ensuring symptom control should be used. When selecting the NSAID, the risks of adverse cardiovascular, gastrointestinal, and renal effects should be among the factors taken into consideration (C) (9,7).

Before initiating NSAID therapy, the cardiovascular, gastroin-testinal, and renal risk factors should be assessed. The risk profilevaries across NSAIDs and, consequently, the presence of spe-cific patient characteristics should be taken into account when selecting the NSAID. For instance, a COX2 inhibitor should begiven preference in patients with gastrointestinal risk factors and naproxen in those with cardiovascular risk factors. All patients should be monitored carefully and regularly for adverse effects. Given the risks associated with continuous full-dose NSAID therapy, the lowest dose that ensures disease control should be sought [42,43].

17) Analgesics can be used in patients with residual pain despiteNSAID therapy and in patients with failure of, contraindications to, or intolerance to NSAIDs (D) (9,8).

No data on analgesic treatments in spondyloarthritis have been published recently [44].

18) Local glucocorticoid injections at symptomatic sites (mostnotably sites of arthritis or enthesitis) can be considered (D) (9,8).

The evidentiary basis for this guideline is described in the previous recommendations. The only recent data come from anon-randomized study comparing locally injected betamethas one (n = 7) to locally injected etanercept in patients with refractoryenthesitis. Significant improvements occurred in both groups withno significant between group difference after 12 weeks [45].

19) In general, systemic glucocorticoid therapy is not warran-ted for treating the axial manifestations of spondyloarthritis(D) (9,7).

Given the numerous and potentially severe adverse effects of systemic glucocorticoid therapy, together with the paucity of published data, this treatment is not warranted for the axialmanifestations of spondyloarthritis. The only therapeutic trial of systemic glucocorticoid therapy included a limited number of patients (n = 39) who had an inadequate response to NSAID therapy; in addition, the trial evaluated high dosages (50 mg/dversus 20 mg/d versus placebo) [46] given for only 2 weeks. Conse-quently, the improvements recorded with the higher

dose cannotbe construed as supporting the widespread use of this treat-ment. How ever, systemic glucocorticoid therapy may deserveconsideration when the peripheral joint manifestations are notsatisfactorily controlled, in the absence of effective or feasi-ble treatment options (e.g., in patients with contraindications to TNF \_ antagonist therapy) or in unusual situations (e.g., flareassociated with inflammatory bowel disease). In these cases, the lowest possible dosage of systemic glucocorticoid must beused.

20) To date, there is no indication for conventional disease-modifying antirheumatic drugs ([DMARDs], methotrexate, leflunomide, and sulfasalazine) to treat isolated axial manifesta-tions or enthesitis (C) (9,3).

Since the publication of the previous recommendations, nostudies have produced evidence that conventional DMARDs are effective on the axial manifestations. For methotrexate, a Cochranereview published in 2013 [47] found no new studies since 2007. Two randomized trials from Germany compared etanercept and sulfasalazine in patients with axial spondyloarthritis [48–50]; etanercept was superior over sulfasalazine for the various out-come measures studied (ASAS20, ASAS 40, and partial remission). The absence of a placebo group precluded an evaluation of the effects of sulfasalazine.

21) The use of conventional DMARDs (methotrexate, leflunomide, and sulfasalazine) can be considered in patients with peripheral arthritis that fails to respond to symptomatic therapy (D) (9,8).

There is little or no scientific evidence on this point [51,52]. Nevertheless, clinical experience supports a beneficial effect of conventional DMARDs (methotrexate, leflunomide, and sulfasalazine), whose use can be considered in patients with peripheral arthritis that is inadequately controlled by NSAIDs and/or local glucocorticoid injections. The DMARD should be selected on a case-by-case basis, according to the patient's pro-file. For instance, preference should be given to methotrexate in patients with cutaneous psoriasis. In France, leflunomide andmethotrexate are licensed for use in psoriatic arthritis. No stud-ies have assessed the potential structural effects of conventional DMARDs on peripheral joints. Some conventional DMARDs (sulasalazine, methotrexate) may also improve the extraarticular manifestations (uveitis, bowel disease). Experts agree that con-ventional DMARDs are not indicated in patients with isolate dentheseal involvement, a situation about which no scientific evidence is available [5,7,8].

#### Referenzen:

- [5] van den Berg R, Baraliakos X, Braun J, et al. First update of the current evidence for the management of ankylosing spondylitis w ith non-pharmacological treatment and non-biologic drugs: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis.Rheumatology (Oxford) 2012;51:1388–96.
- [6] Baraliakos X, van den Berg R, Braun J, et al. Update of the literature review on treatment with biologics as a basis for the first update of the ASAS/EULAR management recommendations of ankylosing spondylitis. Rheumatology (Oxford)2012;51:1378–87.
- [7] Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, et al. European league against rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. Ann Rheum Dis 2012;71:4–12.
- [39] Escalas C, Trijau S, Dougados M. Evaluation of the treatment effect of NSAIDs/TNF blockers according to different domains in ankylosing spondylitis: results of a meta-analysis. Rheumatology 2010;49:1317–25.[40] Benhamou M, Gossec L, Dougados M. Clinical relevance of C-reactive protein inankylosing spondylitis and evaluation of the NSAIDs/coxibs' treatment effect on C-reactive protein. Rheumatology (Oxford) 2010;49:536–41.
- [41] Wendling D. Do non-steroidal anti-inflammatory drugs have disease-modifying effects in spondyloarthritis? Joint Bone Spine 2013;80:563–4.
- [42] Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al. Cardiovascular safety of non-steroidalanti-inflammatory drugs: netw ork meta-analysis. BMJ 2011;342:c7086
   [43] Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper

gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. Lancet 2013[doi:pii: S0140-6736(13)60900-9] [44] Ramiro S, Radner H, van der Heijde D, et al. Combination therapy forpain management in inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, other spondyloarthritis). Cochrane Database Syst Rev 2011:CD008886.

[45] Huang Z, Cao J, Li T, et al. Efficacy and safety of ultrasound-guided localinjections of etanercept into entheses of ankylosing spondylitis patients w ithrefractory Achilles enthesitis. Clin Exp Rheumatol 2011;29:642–9.

[46] Haibel H, Fendler C, Listing J, et al. Efficacy of oral prednisolone in active anky-losing spondylitis: results of a double-blind, randomised, placebo-controlled short-termtrial. Ann Rheum Dis 2013 [Epub ahead of print].

[47] Chen J, Veras MM, Liu C, et al. Methotrexate for ankylosing spondylitis.Cochrane Database Syst Rev 2013;2:CD004524.

[48] Song IH, Hermann K, Haibel H, et al. Effects of etanercept versus sulfasalazinein early axial spondyloarthritis on active inflammatory lesions as detected byw hole-body MRI (ESTHER): a 48-w eek randomised controlled trial. Ann RheumDis 2011;70:590–6.

[49] Braun J, van der Horst-Bruinsma IE, Huang F, et al. Clinical efficacy and safety of etanercept versus sulfasalazine in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind trial. Arthritis Rheum 2011;63:1543–51.

[50] Braun J, Pavelka K, Ramos-Remus C, et al. Clinical efficacy of etanercept versus sulfasalazine in ankylosing spondylitis subjects with peripheral joint involvement. J Rheumatol 2012:39:836–40.

[51] Kingsley GH, Kow alczyk A, Taylor H, et al. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. Rheumatology (Oxford)2012;51:1368–77. [52] Dougados M. Methotrexate in peripheral spondyloarthritis including psoriatic arthritis: a need for further evaluation. Rheumatology (Oxford)2012;51:1343–4.

#### ... 7.5. Biologic agents

22) TNF alpha antagonist therapy should be offered to patients with persistent disease activity despite conventional treatment, according to the recommendations shown in Fig. 1 (D) (9,8).

All the TNF alpha antagonists available to date for use in spondyloarthritis have been proven effective in various forms of the disease [17,57–59]. TNFalpha antagonist therapy improved the symptoms and signs of spondyloarthritis, quality of life, productivity, and bone mineral density. The safety profile of TNF alpha antagonists in spondyloarthritis is similar to the overall safety profile of these drugs [10,53]. It is worth noting that some patients may experience paradoxical effects [57], defined as the occurrence during TNF alpha antagonist therapy of manifestations that are among the indications for TNF alpha antagonists (e.g., uveitis, psoriasis, or denovo Crohn's disease at a time when the rheumatic manifestations of spondyloarthritis are well controlled by TNF alpha antagonist therapy).

#### Axial SpA

Inadequate response to NSAIDs

AND

BASDAI ≥4\* or ASDAS ≥2.1\*

# SpA with peripheral arthritis

Inadequate response to NSAIDs

And ≥1 DMARD

AND

SJC and TJC ≥3\*\*

# SpA with peripheral enthesitis

Inadequate response to NSAIDs And ± local glucocorticoid injection AND

-Objective evidence of inflammation -Pain ≥5 (item 4 of the BASDAI)

AND

Objective evidence of inflammation (synovitis, CRP, imaging)
If these are absent, expert opinion taking also into account the presence and progression of extraarticular manifestations (uveitis, chronic IBD, psoriasis), structural disease progression, and the
functional impact

\*Lower value in the event of daily maximal-dose NSAID therapy and cardiovascular risk factors
\*\*Lower value if inflammatory hip disease or arthritis unresponsive to local glucocorticoid injections or
radiographic progression
BASDAI, ASDAS, TJC, SJC, CRP: determined during two physician visits at an interval of 1 month

Fig. 1. Indications for TNF $\alpha$  antagonist therapy.

[...]

24) In the event of primary or secondary lack of effectiveness of a TNF alpha antagonist, there is no proof to date that increasing the dosage is beneficial. After reappraising the diagnosis of spondy-loarthritis and ruling out a differential diagnosis or complication of the disease, a switch to another TNF alpha antagonist deserves consideration (D) (9,7).

Switching to a second TNF alpha antagonist may be beneficial, in particular in the event of escape phenomenon, primary ineffectiveness, or intolerance to a first TNF alpha antagonist (C) (9,7).

[...]

- 26) There is no evidence to support differences across TNF alpha antagonists regarding effectiveness on the axial or peripheral manifestations/enthesitis. In patients with chronic inflammatory bowel disease (IBD), there is a difference in effectiveness on the gastrointestinal manifestations, which should be taken into account. (D) (9.7).
- 27) There is no evidence to date to support the use of biological agents other than TNF alpha antagonists in patients with axial spondyloarthritis (D) (9,6).

In patients who fail treatment with conventional DMARDs and TNFalpha antagonists, no treatment options exist [74]. Abatacept has not been proven effective [75]; rituximab is not effective inpatients having failed TNF alpha antagonist therapyand remains to be evaluated in biotherapy-naive patients with peripheral joint manifestations [76–78]. Retrospective data on IL-6-antagonists are inconclusive [79] and controlled studies show no effect [80]. Options currently under investigation for spondyloarthritis and psoriatic arthritis include the anti-IL-17 secukinumab [81,82], the anti-IL-23 ustekinumab [83], and apremilast [84,85]. Ustekinumab (anti-p40 IL-12/23) is licensed for use in patients with psoriatic arthritis and an inadequate response to the

conventional treatment.

#### References

- [6] Baraliakos et al. Update of the literature review on treatment with biologics as a basis for the first update of the ASAS/EULAR management recommendations of ankylosing spondylitis. Rheumatology (Oxford)2012;51:1378–87.
- [7] Gossec et al. European league against rheuma-tism recommendations for the management of psoriatic arthritis w ithpharmacological therapies. Ann Rheum Dis 2012;71:4–12.
- [8] Ash et al. A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 2012;71:319–26.
- [9] Pham et al. Recommendations of the French society for rheumatology regarding TNFalpha antagonist therapy in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis: 2007 update. Joint Bone Spine2007;74:638–46.
- [10] Pham, et al. TNF alpha antagonist therapy and safety monitoring. Joint Bone Spine 2011:78:15–85.
- [17] Wendling et al. Non-radiographic spondyloarthritis: a theoretical concept or a real entity? Joint Bone Spine 2012;79:531–3.
- 53] Goeb et al. Conseils d'utilisation des traitements anti-TNF et recommandations nationales de bonne pratique labellisées par la Haute Autorité de santé franc, aise. Joint Bone Spine 2013:80:574–81.
- [57] Machado et al. Treatment of ankylosing spondylitis with TNF blockers: a meta-analysis. Rheumatol  $\,$  Int2013;33:2199–213
- [58] Dougados et al. A randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial of etanercept in adults w ith refractory heel enthesitisin spondyloarthritis: the HEEL trial. Ann Rheum Dis 2010;69:1430–5.
- [59] Dougados et al. Continuous efficacy of etanercept in severe and advanced ankylosing spondylitis: results from a 12-w eek open-label extension of the SPINE study. Rheumatology (Oxford) 2012;51:1687–96.
- [74] Wendling . Are there new emerging drugs for ankylosing spondylitis or spondyloarthritis? Expert Opin Emerg Drugs 2013;18:5–7.
- [75] Song et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with abatacept: an open-label, 24-week pilot study. Ann Rheum Dis 2011;70:1108–10.
- [76] Song IH, Heldmann F, Rudw aleit M, et al. Different response to rituximab in tumor necrosis factor blocker-naive patients with active ankylosing spondylitis and in patients in w hom tumor necrosis factor blockers have failed: a tw enty-four-week clinical trial. Arthritis Rheum 2010:62:1290–7.
- [77] Song et al. One-year follow-up of ankylosing spondylitis patients responding to rituximab treatment and re-treated in case of a flare. Ann Rheum Dis 2013;72:305–6.
- [78] Wendling D, Dougados M, Berenbaum F, et al. Rituximab treatment for spondy-loarthritis. A nationw ide series: data from the AIR registry of the French Society of Rheumatology. J Rheumatol 2012;39:2327–31.
- [79] Lekpa et al. Is IL-6 an appropriate target to treatspondyloarthritis patients refractory to anti-TNF therapy? A multicentre ret-rospective observational study. Arthritis Res Ther 2012;14:R53.
- [80] Sieper et al. Assessment of short-termsymptomatic efficacy of tocilizumab in ankylosing spondylitis: results of ran-domised, placebo-controlled trials. Ann Rheum Dis 2013 [Epub ahead of print]
- .[81] Baeten et al. Anti-interleukin-17A monoclonal antibodysecukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2013;382:1705–13.
- [82] McInnes IB, Sieper J, Braun J, et al. Efficacy and safety of secukinumab, a fullyhuman antiinterleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe psoriatic arthritis: a 24w eek, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II proof-of-concept trial. Ann Rheum Dis 2013 [Epub aheadof print].
- [83] McInnes et al. Efficacy and safety of ustek-inumab in patients with active psoriatic arthritis: 1-year results of the phase3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. Lancet2013;382:780–9
- .[84] Schett et al. Oral apremilast in the treatment of activepsoriatic arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Arthritis Rheum 2012;64:3156–67.
- [85] Pathan et al. Efficacy and safety of apremilast, anoral phosphodiesterase 4 inhibitor, in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis2013;72:1475–80, doi:10.1136/annrheumdis-2012-201915.

#### Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

#### NICE, 2017 [18].

Apremilast for treating active psoriatic arthritis. NICE Technology Appraisal Guidance 372

#### 1 Recommendations

- 1.1 Apremilast, alone or in combination with disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), is recommended as an option for treating active psoriatic arthritis in adults only if:
- they have peripheral arthritis with 3 or more tender joints and 3 or more swollen joints and
- their disease has not responded to adequate trials of at least 2 standard DMARDs, given either alone or in combination and
- the company provides apremilast with the discount agreed in the patient access scheme.

#### Evidence for clinical effectiveness

Availability, nature and quality of evidence

 The main sources of evidence were the PSA-002, PSA-003 and PSA-004 trials that compared apremilast (20 mg and 30 mg) with placebo. The methods used to identify both published and unpublished studies for the company's network meta-analysis were appropriate and the studies were mostly well reported.

Uncertainties generated by the evidence

- Placebo responses for some outcomes were high, which made it difficult to compare the relative efficacies of apremilast with the different comparators.
- There were uncertainties about the PSA-002, PSA-003 and PSA-004
  results because the trials were not blinded after 24 weeks and there were
  no stopping rules. The committee also considered the lack of radiographic
  assessment in the trials.
- Because it is a new treatment, there is a lack of long-term clinicaleffectiveness data for apremilast.

#### NICE, 2015 [19].

Ustekinumab for treating active psoriatic arthritis. NICE technology appraisal guidance 340 This guidance replaces Ustekinumab for treating active psoriatic arthritis (NICE technology appraisal guidance 313 issued in May 2014).

- 1.1 Ustekinumab is recommended as an option, alone or in combination with methotrexate, for treating active psoriatic arthritis in adults only when:
  - treatment with tumour necrosis factor (TNF) alpha inhibitors is contraindicated but would otherwise be considered (as described in NICE technology appraisal guidance on etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis and golimumab for the treatment of psoriatic arthritis) or
  - the person has had treatment with 1 or more TNF-alpha inhibitors.

Ustekinumab is recommended only if the company provides the 90 mg dose of ustekinumab for people who weigh more than 100 kg at the same cost as the 45 mg dose, as agreed in the patient access scheme.

1.2 Ustekinumab treatment should be stopped if the person's psoriatic arthritis has not shown an adequate response using the Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC) at 24 weeks. An adequate response is defined as an improvement in at least 2 of the 4 criteria (1 of which must be joint tenderness or swelling score), with no worsening in any of the 4 criteria. As recommended in NICE technology appraisal guidance on etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis, people whose disease has a Psoriasis Area and Severity Index (PASI) 75 response but whose PsARC response does not justify continuing treatment should be assessed by a dermatologist to determine whether continuing treatment is appropriate on the basis of skin response (see NICE technology appraisal guidance on ustekinumab for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis).

- 1.3 When using the Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC) healthcare professionals should take into account any physical, sensory or learning disabilities, or communication difficulties that could affect a person's responses to components of the PsARC and make any adjustments they consider appropriate.
- 1.4 People whose treatment with ustekinumab is not recommended in this NICE guidance, but was started within the NHS before this guidance was published, should be able to continue ustekinumab until they and their NHS clinician consider it appropriate to stop.

#### Consideration of the evidence - clinical effectiveness

...The Committee reviewed the overall clinical effectiveness of ustekinumab. It noted that the evidence for the clinical effectiveness of ustekinumab had been taken from 2 randomised placebo-controlled trials (PSUMMIT 1 and 2), and acknowledged the need for head-to-head studies between ustekinumab and TNF-alpha inhibitors for psoriatic arthritis. The Committee considered that the evidence suggested that ustekinumab is more effective than placebo after 24 weeks of treatment across a number of joint, skin and soft tissue outcomes.

It considered that, although the effect is likely to persist for up to 1 year, there is some uncertainty about this because in the trials people switched from placebo to ustekinumab at week 24. The Committee heard from the clinical experts that ustekinumab appeared to be effective across a wide range of skin and joint outcomes and also soft tissue conditions associated with psoriatic arthritis. The Committee also noted that the results from the PSUMMIT studies suggested there was no statistically significant difference in the clinical effectiveness of ustekinumab compared with placebo between TNF-alpha inhibitor-naive and TNF-alpha inhibitor-exposed populations for the Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC) response. The Committee concluded that ustekinumab is clinically effective compared with conventional management, in both TNF-alpha inhibitor-naive and TNF-alpha inhibitor-exposed populations, but acknowledged that there remains some uncertainty about the long-term effects of ustekinumab.

. . .

The Committee considered the clinical effectiveness of ustekinumab compared with TNF-alpha inhibitors in the TNF-alpha inhibitor-naïve population. The Committee reviewed the findings of the company's mixed treatment comparison and noted that the analysis explored the 3 outcomes used as clinical effectiveness inputs in the economic model (Psoriasis Area and Severity Index [PASI] 75, PASI 90 and PsARC response rates). It discussed this analysis with the clinical experts, and was aware of the limitations of the mixed treatment comparison. The Committee concluded that ustekinumab appeared to be less effective than TNF-alpha inhibitors for PASI 75, PASI 90 and PsARC response, particularly for the joint outcome.

The Committee also considered the clinical effectiveness of ustekinumab compared with TNF-alpha inhibitors in the TNF-alpha inhibitor-exposed population. It was aware that there was limited clinical trial evidence in this setting. It understood from comments received during consultation that there is some evidence for the effectiveness of TNFalpha inhibitors in the TNF-alpha inhibitor-exposed population, but was aware that there was not enough evidence to compare ustekinumab and TNF-alpha inhibitors. The Committee therefore considered the effectiveness of ustekinumab and TNF-alpha inhibitors compared with conventional management. Although in the PSUMMIT trials there was no difference in clinical effectiveness between TNF-alpha inhibitor-naive and TNF-alpha inhibitor-exposed populations in terms of PsARC response, the Committee heard from the clinical experts that evidence presented at a conference suggested that the effectiveness of ustekinumab measured using the American College of Rheumatology (ACR) criteria may decrease with increasing numbers of prior TNF-alpha inhibitors. The clinical experts noted that the diminishing effectiveness of ustekinumab in TNF-alpha inhibitor-exposed populations is broadly consistent with clinical experience with the TNF-alpha inhibitors, which appear to show diminishing effectiveness as the number of prior therapies increases. The Committee heard from the clinical experts that there is some uncertainty about the size of the diminishing effect.

The Committee heard estimates for the response rate with second-line TNF-alpha inhibitors ranging from 20% to 70%. Conversely, the Committee noted comments received during consultation from a company that manufactures a comparator drug

(including evidence from a randomized controlled trial of certolizumab pegol and open-label and observation studies of adalimumab) that suggested that the lower estimates in this range may be too low. The Committee also considered whether there may be any variation in clinical effectiveness depending on the reason for withdrawal of the first TNF-alpha inhibitor (for example, initial lack of efficacy, gradual loss of efficacy over time or adverse reactions), but it acknowledged that there was not enough evidence for this aspect to be considered further. The Committee concluded that there is still uncertainty about the relative effectiveness of ustekinumab and TNF-alpha inhibitors in people who have previously had TNF-alpha inhibitors

# Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library** (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) **am 15.02.2018** 

#	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Arthritis, Psoriatic] explode all trees
#2	((Psoriatic* or psoriasis) and arthritis):ti,ab,kw
#3	((Psoriatic* or psoriasis) and arthropath*):ti,ab,kw
#4	#1 or #2 or #3
#5	#4 Publication Year from 2013 to 2018

## SR, HTAs in Medline (PubMed) am 15.02.2018

#	Suchfrage
1	Arthritis, Psoriatic[MeSH]
2	(Psoriatic*[Title/Abstract] OR psoriasis[Title/Abstract]) AND arthritis[Title/Abstract]
3	(Psoriatic*[Title/Abstract] OR psoriasis[Title/Abstract]) AND arthropath*[Title/Abstract]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
6	(#4) 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 (((((((((((((((((((((((((((((((((
7	(#5 OR #6)
8	(#7) AND ("2013/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]

# Leitlinien in Medline (PubMed) am 15.02.2018

#	Suchfrage
1	Arthritis, Psoriatic[MeSH]
2	(Psoriatic*[Title/Abstract] OR psoriasis[Title/Abstract]) AND arthritis[Title/Abstract]
3	(Psoriatic*[Title/Abstract] OR psoriasis[Title/Abstract]) AND arthropath*[Title/Abstract]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[Title])
6	(#5) AND ("2013/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

#### Literatur

- Acosta Felquer ML, Coates LC, Soriano ER, Ranza R, Espinoza LR, Helliwell PS, et al. Drug therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a systematic review. J Rheumatol 2014;41(11):2277-2285.
- 2. **Ash Z, Gaujoux-Viala C, Gossec L, Hensor EM, FitzGerald O, Winthrop K, et al.** A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 2012;71(3):319-326.
- 3. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Acosta-Felquer ML, Armstrong AW, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. Arthritis Rheumatol 2016;68(5):1060-1071.
- 4. **Coates LC, Kavanaugh A, Ritchlin CT.** Systematic review of treatments for psoriatic arthritis: 2014 update for the GRAPPA. J Rheumatol 2014;41(11):2273-2276.
- 5. Coates LC, Tillett W, Chandler D, Helliwell PS, Korendowych E, Kyle S, et al. The 2012 BSR and BHPR guideline for the treatment of psoriatic arthritis with biologics. Rheumatology (Oxford) 2013;52(10):1754-1757.
- 6. Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ. Methotrexate use and risk of lung disease in psoriasis, psoriatic arthritis, and inflammatory bowel disease: systematic literature review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2015;350:h1269.
- 7. **Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ.** Risk of liver injury among methotrexate users: A meta-analysis of randomised controlled trials. Semin Arthritis Rheum 2015;45(2):156-162.
- 8. **Druyts E, Palmer JB, Balijepalli C, Chan K, Fazeli MS, Herrera V, et al.** Treatment modifying factors of biologics for psoriatic arthritis: a systematic review and Bayesian meta-regression. Clin Exp Rheumatol 2017;35(4):681-688.
- 9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 Apremilast vom 6. August 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 15.02.2018]. URL: <a href="https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2304/2015-08-06\_AM-RL-XII\_Apremilast\_2015-02-15-D-151\_BAnz.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2304/2015-08-06\_AM-RL-XII\_Apremilast\_2015-02-15-D-151\_BAnz.pdf</a>.
- Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 – Secukinumab vom 2. Juni 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 15.02.2018]. URL: <a href="https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2602/2016-06-02\_AM-RL-XII\_Secukinumab-nAWG\_D-202\_BAnz.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2602/2016-06-02\_AM-RL-XII\_Secukinumab-nAWG\_D-202\_BAnz.pdf</a>.
- 11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Leflunomid vom 16. August 2007 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2007. [Zugriff: 15.02.2018]. URL: <a href="https://www.g-ba.de/downloads/39-261-465/2007-08-16-AMR4-Leflunomid">https://www.g-ba.de/downloads/39-261-465/2007-08-16-AMR4-Leflunomid</a> BAnz.pdf.

- 12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie/AMR in Anlage 4: Therapiehinweis zu Adalimumab vom 21. November 2006 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2006. [Zugriff: 18502.2018]. URL: <a href="https://www.g-ba.de/downloads/39-261-346/2006-11-21-AMR4-Adalimumab\_BAnz.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/39-261-346/2006-11-21-AMR4-Adalimumab\_BAnz.pdf</a>.
- 13. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, De Wit M, Cutolo M, Dougados M, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. Ann Rheum Dis 2016;75(3):499-510.
- 14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).

  Apremilast Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-09 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 15.02.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 302). URL: <a href="https://www.iqwig.de/download/A15-09\_Apremilast\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf">https://www.iqwig.de/download/A15-09\_Apremilast\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf</a>.
- 15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).

  Secukinumab (neues Anwendungsgebiet) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V;

  Dossierbewertung; Auftrag A15-53 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 15.02.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 374). URL: <a href="https://www.iqwig.de/download/A15-53">https://www.iqwig.de/download/A15-53</a> Secukinumab-neues-Anwendungsgebiet Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
- 16. **Kawalec P, Holko P, Mocko P, Pilc A**. Comparative effectiveness of abatacept, apremilast, secukinumab and ustekinumab treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and network meta-analysis. Rheumatol Int 2018;38(2):189-201.
- 17. Lemos LL, De Oliveira Costa J, Almeida AM, Junior HO, Barbosa MM, Kakehasi AM, et al. Treatment of psoriatic arthritis with anti-TNF agents: a systematic review and meta-analysis of efficacy, effectiveness and safety. Rheumatol Int 2014;34(10):1345-1360.
- 18. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Apremilast for treating active psoriatic arthritis [online]. London (GBR): NICE; 2017. [Zugriff: 15.02.208]. (Technology Appraisal Guidance; Band 433). URL: https://www.nice.org.uk/guidance/TA433.
- 19. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Ustekinumab for treating active psoriatic arthritis (last updated March 2017) [online]. London (GBR): NICE; 2015. [Zugriff: 15.02.2018]. (Technology Appraisal Guidance; Band 340). URL: <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta340/resources/ustekinumab-for-treating-active-psoriatic-arthritis-rapid-review-of-technology-appraisal-guidance-313-82602601123525">https://www.nice.org.uk/guidance/ta340/resources/ustekinumab-for-treating-active-psoriatic-arthritis-rapid-review-of-technology-appraisal-guidance-313-82602601123525</a>.
- 20. **Orbai AM, Weitz J, Siegel EL, Siebert S, Savage LJ, Aydin SZ, et al.** Systematic review of treatment effectiveness and outcome measures for enthesitis in psoriatic arthritis. J Rheumatol 2014;41(11):2290-2294.
- 21. Ramiro S, Smolen JS, Landewe R, Van der Heijde D, Dougados M, Emery P, et al. Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature review for the 2015 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 2016;75(3):490-498.
- 22. **Rose S, Toloza S, Bautista-Molano W, Helliwell PS.** Comprehensive treatment of dactylitis in psoriatic arthritis. J Rheumatol 2014;41(11):2295-2300.

- 23. **Song GG, Lee YH.** Relative efficacy and safety of apremilast, secukinumab, and ustekinumab for the treatment of psoriatic arthritis. Z Rheumatol 2017.
- 24. **Ungprasert P, Thongprayoon C, Davis, JM 3rd.** Indirect comparisons of the efficacy of biological agents in patients with psoriatic arthritis with an inadequate response to traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs or to non-steroidal anti-inflammatory drugs: A meta-analysis. Semin Arthritis Rheum 2016;45(4):428-438.
- 25. **Wang J, Zhan Q, Zhang L.** A systematic review on the efficacy and safety of Infliximab in patients with psoriasis. Hum Vaccin Immunother 2016;12(2):431-437.
- 26. Wendling D, Lukas C, Paccou J, Claudepierre P, Carton L, Combe B, et al.

  Recommendations of the French Society for Rheumatology (SFR) on the everyday management of patients with spondyloarthritis. Joint Bone Spine 2014;81(1):6-14.
- 27. **Wu D, Yue J, Tam LS.** Efficacy and safety of biologics targeting interleukin-6, -12/23 and -17 pathways for peripheral psoriatic arthritis: a network meta-analysis. Rheumatology (Oxford) 2017.



#### Anhang:

### Ramiro et al., 2016: Study characteristics

Drug and trial acronym	Number of publications (abstracts)	Interventions compared	Type of patients included	Timing of primary end point	Primary end point	Risk of bia assessmen
MTX (MIPA) <sup>14</sup>	1 (0)	MTX 15 mAveek, PBO	DMARD or NSAIDs failure, but MTX naive	24W	PsARC	Low
MTX vs Cidosporine <sup>15</sup>	1 (0)	ETA+MTX, ETA+CYC	DMARD failure	24W	NA	Undear
Leflunomide <sup>16</sup>	1 (0)	LEF, MTX	NA	24W	PsARC	High
Golimumab (GO-REVEAL) <sup>17–21</sup>	5 (0)	GOL 100 mg, GOL 50 mg, PBO	DMARD or NSAIDs failure	14W+24W (coprimary end point)	ACR20+change in radiographic score	Low
Certolizumab pegol (RAPID-PsA) <sup>22-27</sup>	4 (2)	CZP 400 mg, CZP 200 mg, PBO	DMARD or TNFi failure	12W	ACR20	Low
Infliximab (RESPOND) <sup>28</sup>	1 (0)	IFX 5 mg/kg+MTX 15 mg, MTX 15mg	DMARD or NSAIDs failure, but MTX naive	16W	ACR20	High
Adalimumab (ADEPT) <sup>29</sup>	1 (0)	ADA 40 mg, PBO	NSAIDs failure	12W+24W (coprimary end point)	ACR20+change in radiographic score	Undear
Etanercept (PRESTA) <sup>30</sup> 31 32 33	4 (0)	ETA 50 mg 2×week, ETA 50 mg 1×week	DMARD or NSAIDs failure	12W	Physician's global assessment of psoriasis	Low
UST						
—PSUMMIТ 1 <sup>1 45</sup>	1 (1)	UST 90 mg, UST 45 mg, PBO	DMARD or NSAIDs failure	24W	ACR20	Low
—PSUMM∏ 2 <sup>2 34</sup>	2 (0)		DMARD or NSAIDs or TNFi failure	24W	ACR20	Low
SEC						
—FUTURE 1 <sup>5</sup>	1 (0)	SEC 150 mg, SEC 75 mg, PBO	DMARD or NSAIDs or TNFi failure	24W	ACR20	Low
—FUTURE 2 <sup>4</sup>	1 (0)	SEC 300 mg, SEC 150 mg, SEC 75 mg, PBO	DMARD or NSAIDs or TNFi failure	24W	ACR20	Low
APR						
—PALACE 1 <sup>3 35-37</sup>	1 (3)	APR 30 mg, APR 20 mg, PBO	DMARD or TNFi failure (<10%)	16W	ACR20	Undear
—PALACE 2 <sup>38</sup>	0 (1)		DMARD or TNFi failure	16W	ACR20	NA*
—PALACE 3 <sup>39</sup>	0 (1)		DMARD or TNFi failure	16W	ACR20	NA*

Tight control, standard

—PALACE 4<sup>40-43</sup>

Strategy trial (TICOPA)44

7.25 publications and 12 abstracts have been included.
ACR20, American College of Rheumatology 20% improvement; ADA, adalimumab; ADEPT, adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial; APR, apremilast; CYC, ciclosporine; CZP, certolizumab pegol; DMARD, disease-modifying antirheumatic drug; ETA, etanercept; GOL, golimumab; iFX, infliximab; LEF, leflunomide; MIPA, methotrexate in psoriatic arthritis; MTX, methotrexate; NA\*, not assessed, risk of bias assessment not possible as only abstract data; NA, not available; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; PALACE, psoriatic arthritis long-term assessment of clinical efficacy; PBO, placebo; PRESTA, psoriasis randomized etanercept study in subjects with psoriatic arthritis; PsA, psoriatic arthritis; PsARC, PsA response criteria; RCTs, randomised controlled trials; SEC, secukinumab; TICOPA, tight control of psoriatic arthritis; TNFi, tumour necrosis factor inhibitor; UST, ustekinumab.

DMARD or TNFi

DMARD naive

48W

ACR20

ACR20

NA\*

No trials were available for glucocorticoids or non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). 125 publications and 12 abstracts have been included.

# Ungprasert et al. 2016 ACR20 response rates with active drug and placebo

ACR20 response rates for both arms of all included trials

		ACR20 response rate, number of patients (%)			
Study	Arms	Achieved	Not achieved	Total	
Mease et al. [27]	Etanercept	22 (73.3)	8 (26.7)	30	
Control (100 (100 (100 (100 (100 (100 (100 (10	Placebo	4 (13.3)	26 (86.7)	30	
Mease et al. [28]	Etanercept	60 (59.4)	51 (40.6)	101	
	Placebo	15 (14.4)	89 (85.6)	104	
Antoni et al. [23] (IMPACT 1)	Infliximab	34 (65.4)	18 (34.6)	52	
* **	Placebo	5 (9.6)	47 (90.4)	52	
Antoni et al. [24] (IMPACT 2)	Infliximab	58 (58.0)	42 (42.0)	100	
	Placebo	11 (11.0)	89 (89.0)	100	
Mease et al. [25] (ADEPT)	Adalimumab	88 (58.3)	63 (41.7)	151	
	Placebo	23 (14.2)	139 (85.8)	162	
Genovese et al. [26]	Adalimumab	20 (39.2)	31 (60.8)	51	
	Placebo	8 (16.3)	41 (83.7)	49	
Kavanaugh et al. [29] (GO-REVEAL)	Golimumab	140 (47.9)	152 (52.1)	292	
	Placebo	10 (8.8)	103 (91.2)	113	
Mease et al. [30] (RAPID-PsA)	Certolizumab	120 (54.8)	99 (45.2)	219	
	Placebo	30 (27.8)	80 (72.7)	110	
McInnes et al. [31] (PSUMMIT 1)	Ustekinumab 45 mg	87 (42.4)	118 (57.6)	205	
	Ustekinumab 90 mg	101 (49.5)	103 (50.5)	204	
	Placebo	47 (22.8)	159 (77.2)	206	
Richlin et al. [32] (PSUMMIT 2)	Ustekinumab 45 mg	23 (53.5)	20 (46.5)	43	
The state of the s	Ustekinumab 90 mg	26 (55.3)	21 (44.7)	47	
	Placebo	12 (28.6)	30 (71.4)	42	
Kavanaugh et al. [33] (PALACE 1)	Apremilast 20 mg	39 (31.2)	86 (68.8)	125	
	Apremilast 30 mg	52 (43.3)	68 (56.7)	120	
	Placebo	28 (27.7)	90 (72.3)	118	
McInnes et al. (FUTURE 2) [34]	Secukinumab 75 mg	24 (36.9)	41 (63.1)	65	
	Secukinumab 150 mg	40 (63.5)	23 (36.5)	63	
	Secukinumab 300 mg	39 (58.2)	28 (41.8)	67	
	Placebo	10 (15.9)	53 (84.1)	63	