



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

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a SGB V**

Secukinumab

Vom 18. Februar 2021

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekosten	12
4.	Verfahrensablauf	12
5.	Beschluss	14
6.	Anhang.....	18
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	18
B.	Bewertungsverfahren	22
1.	Bewertungsgrundlagen.....	22
2.	Bewertungsentscheidung	22
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	22
2.2	Nutzenbewertung	22
2.2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	22
2.2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	22
2.2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	22
2.2.4	Therapiekosten.....	22
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	23
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	24
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	28
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	29
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	29
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	30
5.1	Stellungnahme: Novartis Pharma GmbH	30

5.2	Stellungnahme: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	36
5.3	Stellungnahme: Lilly Deutschland GmbH.....	41
5.4	Stellungnahme: UCB Pharma GmbH	45
5.5	Stellungnahme: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.	50
5.6	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	56
5.7	Stellungnahme: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	60
D.	Anlagen	65
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	65
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	72

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 Secukinumab (Cosentyx) wurde am 1. Juni 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 2. Dezember 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf Verlegung des Zeitpunktes für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens für Secukinumab in dem Anwendungsgebiet nicht-röntgenologische, axiale Spondyloarthritis nach § 35a Abs. 5b SGB V gestellt. In seiner Sitzung am 16. Januar 2020 hat der G-BA dem Antrag auf Verlegung des maßgeblichen Zeitpunktes gemäß § 35a Abs. 5b SGB V stattgegeben. Die Nutzenbewertung von Secukinumab in dem Anwendungsgebiet nicht-röntgenologische, axiale Spondyloarthritis beginnt zeitgleich mit der Nutzenbewertung von Secukinumab in dem Anwendungsgebiet Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren, spätestens innerhalb von vier Wochen nach Zulassung des Anwendungsgebietes Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren gemäß 5. Kapitel § 8 Nr. 2 VerfO, spätestens sechs Monate nach dem ersten maßgeblichen Zeitpunkt (4 Wochen nach Zulassung des Anwendungsgebietes nicht-röntgenologische, axiale Spondyloarthritis).

Am 28. April 2020 hat Secukinumab die Zulassungserweiterung für das Anwendungsgebiet nicht-röntgenologische, axiale Spondyloarthritis erhalten. Die Zulassungserweiterung für das

Anwendungsgebiet Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren erfolgte am 31. Juli 2020. Beide Zulassungserweiterungen werden 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 (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 27. August 2020 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Secukinumab mit dem neuen Anwendungsgebiet Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren/ nicht-röntgenologische, axiale Spondyloarthritis eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 2020 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

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

Cosentyx ist angezeigt für die Behandlung der aktiven nicht-röntgenologischen axialen Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen der Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), bei Erwachsenen, die unzureichend auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18.02.2021):

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patienten mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die unzureichend auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- ein TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab)

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

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

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

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

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

zu 1. Neben Nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR/NSAID) u.a. zur symptomatischen Therapie von Schmerz und Entzündung sind im Anwendungsgebiet Glukokortikoide und Biologika zugelassen. Biologika sind im Anwendungsgebiet nach einem Versagen auf konventionelle Therapien (bzw. bei Kontraindikation von NSAR) von der Zulassung umfasst. Im vorliegenden Indikationsgebiet sind dies die Wirkstoffe Adalimumab, Golimumab, Certolizumab pegol, Etanercept und die IL17-Inhibitoren Ixekizumab sowie Secukinumab.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung zu Lasten der GKV kommt in dem Anwendungsgebiet nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

zu 3. Zur Behandlung der nicht-röntgenologischen Form der axialen Spondyloarthritis liegt für den Wirkstoff Ixekizumab ein Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 21. Januar 2021 vor.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Sowohl die deutsche S3-Leitlinie² von 2019, als auch die aktuelle europäische ASAS-EULAR-Leitlinie³ von 2016/2017 sieht den evidenzbasierten Einsatz von NSAR in der konventionellen (Erstlinien-)Therapie der axSpA vor (symptomatisch oder Dauereinsatz). Nach Versagen einer

² Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh). Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen; S3-Leitlinie [online]. AWMF-Registernummer 060-003. Version 2019. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2019. [Zugriff: 07.04.2020].

³ ASAS-EULAR Empfehlungen: Van der Heide D et al., Ann Rheum Dis 2017;0:1-14.

Therapie mit NSAR bzw. der konventionellen Therapie wird auf Basis der vorhandenen Evidenz der Einsatz von Biologika (bDMARDs) empfohlen. Konventionelle, klassische DMARDs (u.a. MTX, Sulfasalazin, Leflunomid) sind im Anwendungsgebiet axSpA weder zugelassen, noch wird ihr Einsatz durch die vorhandene Evidenz gestützt. Die Leitlinien unterscheiden bei den Biologika zwischen den älteren TNF- α -Inhibitoren und den neueren Biologika. Innerhalb der Wirkstoffklasse der TNF- α -Inhibitoren hingegen erfolgt keine Unterscheidung bei der Therapieempfehlung; innerhalb der in Deutschland zugelassenen TNF- α -Inhibitoren erfolgt demnach keine Priorisierung. Des Weiteren liegen auch keine Head-to-Head-Vergleiche der Wirkstoffe untereinander vor, die ggf. eine Priorisierung zulassen würden; zum überwiegenden Teil fußt die Evidenz auf RCTs mit Placebo-Vergleichen.

In der Gesamtschau konzentrieren sich die Therapieempfehlungen bei der axialen Spondyloarthritis nach Versagen einer konventionellen Therapie auf den Einsatz von Biologika. Für das Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für die Patienten nach Versagen einer konventionellen Therapie bzw. von NSAR nach Einschätzung des Arztes eine Weiterführung der alleinigen konventionellen Therapie mit NSAR oder Glukokortikoiden nicht (mehr) angezeigt ist. Bei den Therapieempfehlungen wird selten explizit unterschieden zwischen der röntgenologischen und nicht-röntgenologischen Form der axSpA. Auch eine Unterscheidung nach Schweregrad der axSpA wird in der zugrunde liegenden Evidenz nicht deutlich: Weder die deutsche S3-Leitlinie², noch die EULAR-LL³ oder die EMA-Guideline⁴ unterscheiden bei ihren Empfehlungen zur axSpA nach Schweregrad. Viel mehr wird eine Therapieentscheidung im Versorgungsalltag in Abhängigkeit von der Krankheitsmanifestation (z.B. axial, peripher), dem Versagen auf Vortherapien sowie in Abhängigkeit der Krankheitsaktivität getroffen. Nach Versagen einer konventionellen Therapie kommen für die Behandlung der nicht-röntgenologischen Unterform der axSpA Biologika zur Anwendung. Dem IL-17-Inhibitor Ixekizumab wurde erst kürzlich eine Zulassung in der nr-axSpA erteilt, so dass dieser derzeit in dieser Indikation noch nicht als in der Versorgung etabliert angesehen werden kann.

Insgesamt liegt für die nr-axSpA ein aggregierter Evidenzkörper geringerer Güte vor; auch eine eindeutige Unterteilung der nr-axSpA-Patientenpopulation in mit/ohne Biologika-Vorbehandlung lässt sich bis dato weder aus den vorliegenden Leitlinien, noch aus der weiteren Evidenz mit hinreichender Sicherheit ableiten. Vor diesem Hintergrund wird in dieser Indikation auf eine Unterteilung in verschiedene Linien nach Versagen einer konventionellen Therapie derzeit verzichtet.

Unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus der Arzneimittel in Verbindung mit dem klinischen Verlauf sowie vor dem Hintergrund der vorliegenden, aggregierten Evidenz werden für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, nachgewiesen durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Magnetresonanztomographie (MRT), die unzureichend auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben, TNF- α -Inhibitoren als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Etanercept oder Adalimumab oder Golimumab oder Certolizumab pegol werden dabei als gleichermaßen zweckmäßige Optionen erachtet. Es sei zu ergänzen, dass auch in dieser Population davon ausgegangen wird, dass bei Versagen eines TNF- α -Inhibitors ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse angezeigt ist. Die Fortführung einer unzureichenden Therapie mit einem TNF- α -Inhibitor entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

⁴ EMA Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of Axial Spondyloarthritis – Adopted guideline (CPMP/EWP/4891/03 Rev.1) 12 October 2017; EMA Draft Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of Axial Spondyloarthritis - Draft (CPMP/EWP/4891/03 Rev.1) 2016.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Secukinumab wie folgt bewertet:

Für erwachsene Patienten mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die unzureichend auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben, ist der Zusatznutzen für Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab keine direkt-vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Darüber hinaus wurden auch keine indirekten Vergleiche vorgelegt, um die Fragestellung der Nutzenbewertung zu bedienen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat in Ermangelung direkt vergleichender Daten im Dossier für die frühe Nutzenbewertung die Möglichkeit eines adjustierten indirekten Vergleiches über einen Brückenkomparator geprüft und ist - wie auch das IQWiG - zu dem Ergebnis gekommen, dass ein indirekter Vergleich von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mangels geeigneter Studien nicht möglich sei.

Somit liegen insgesamt für die Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab keine geeigneten Daten vor.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Secukinumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„Cosentyx ist angezeigt für die Behandlung der aktiven nicht-röntgenologischen axialen Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen der Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), bei Erwachsenen, die unzureichend auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA ein TNF- α -Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Golimumab oder Certolizumab pegol) bestimmt. Der pharmazeutische Unternehmer legt mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens keine direkt-vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Darüber hinaus wurden auch keine indirekten Vergleiche vorgelegt, um die Fragestellung der Nutzenbewertung zu bedienen. Somit liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab keine geeigneten Daten vor. In der Gesamtschau ist für erwachsene Patienten mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die unzureichend auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben, der Zusatznutzen für Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Die Zahlen basieren auf Prävalenz- und Inzidenzdaten von diagnostizierten Patienten.

Das IQWiG wurde in einem Addendum mit einer Berücksichtigung und Gegenüberstellung der Patientenzahlen sowohl für bereits abgeschlossene, als auch derzeit laufende Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation axiale Spondyloarthritis beauftragt.

Im Rahmen des Addendums wurde die Patientenanzahl bestimmt, die mit den geringsten Unsicherheiten behaftet ist. Die im Addendum und im vorliegenden Beschluss abgebildete Patientenzahl ist im Sinne einer Mindestanzahl zu verstehen.

Aufgrund der Unsicherheiten kann keine Spanne an Patientenzahlen angegeben werden. Eine Obergrenze lässt sich auf Basis der vorgelegten Angaben zum jetzigen Zeitpunkt nicht definieren.

In der Gesamtschau ist die Berechnung der Anzahl der Patienten tendenziell unterschätzt sowie mit Unsicherheiten behaftet. Es resultiert die gleiche Patientenzahl, auf die auch in der frühen Nutzenbewertung von Ixekizumab⁵ abgestellt wurde.

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 Cosentyx (Wirkstoff: Secukinumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. Januar 2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_de.pdf

Bei Patienten, die auf die Therapie in bis zu 16 Behandlungswochen nicht angesprochen haben, sollte erwogen werden, die Behandlung abzusetzen. Bei manchen Patienten mit zunächst unvollständigem Ansprechen kommt es im Verlauf bei Fortführung der Behandlung über 16 Wochen hinaus zu Verbesserungen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2021).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Behandlungsdauer:

⁵ Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 21. Januar 2021

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Secukinumab	1 x monatlich	12	1	12
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Adalimumab	1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Certolizumab pegol	1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Etanercept	1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Golimumab	1 x monatlich	12	1	12

Verbrauch:

Initiale Induktionsschemata bleiben generell 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.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstage	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Secukinumab	150 mg	150 mg	1 x 150 mg	12	12 x 150 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Adalimumab	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	26,1	26,1 x 40 mg
Certolizumab pegol	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
Etanercept	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	52,1	52,1 x 50 mg
Golimumab	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	12	12 x 50 mg

Kosten:

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

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsg röße	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Secukinumab	6 PEN	5.173,49 €	1,77 €	0,00 €	5.171,72 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Adalimumab	6 ILO	2.804,66 €	1,77 €	156,90 €	2.645,99 €
Certolizumab pegol	6 ILO	4.827,84 €	1,77 €	272,44 €	4.553,63 €
Etanercept ⁶	12 ILO	4.231,41 €	1,77 €	340,54 €	3.889,10 €
Golimumab	3 IFE	5.559,73 €	1,77 €	314,24 €	5.243,72 €
Abkürzungen: IFE = Injektionslösung in einer Fertigspritze; ILO = Injektionslösung; PEN = Injektionslösung in einem Fertipen.					

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2021

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

Zudem sind die Patienten auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die Behandlung mit Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab eingeleitet wird. Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Secukinumab hingegen nicht erforderlich, und fallen zudem bei der Anwendung von Secukinumab als zu bewertendes Arzneimittel ebenfalls regelhaft nicht an. Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische

⁶ Festbetrag

Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich⁷. 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.

Insgesamt fallen für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sowie hinsichtlich der Untersuchungen auf Tuberkuloseinfektionen zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die sich regelhaft zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden und folglich als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Beschluss berücksichtigt werden.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Secukinumab				
entfällt				
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Adalimumab Certolizumab Pegol Etanercept Golimumab	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	1	58,00 €	58,00 €
Adalimumab Certolizumab Pegol Etanercept Golimumab	Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1	16,24 €	16,24 €
Adalimumab Certolizumab Pegol Etanercept Golimumab	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ⁸	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €

⁷ „Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion AWMF-Register-Nr.: 021/011“ https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-011_S3_Hepatitis_B_Virusinfektionen_Prophylaxe_Diagnostik_Therapie_2011-abgelaufen.pdf

⁸ Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
	HBV-DNA (GOP 32823) ⁹	1	89,50 €	89,50 €

3. Bürokratiekosten

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. Mai 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 27. August 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Secukinumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 27. August 2020 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 Secukinumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. November 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Dezember 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Dezember 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Januar 2021 statt.

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 9. Februar 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 18. Februar 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. Mai 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

⁹ Abrechnung der GOP 32823 vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und/oder Nukleinsäureanaloge möglich.

AG § 35a	6. Januar 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Januar 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	20. Januar 2021 3. Februar 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	9. Februar 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	18. Februar 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 18. Februar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Vom 18. Februar 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. Februar 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung vom 4. Februar 2021 (BAnz AT 19.04.2021 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Secukinumab gemäß dem Beschluss vom 18. Februar 2021 nach Nr. 16 folgende Angaben angefügt:

Secukinumab

Beschluss vom: 18. Februar 2021
In Kraft getreten am: 18. Februar 2021
BAnz AT 04.05.2021 B5

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 28. April 2020):

Cosentyx ist angezeigt für die Behandlung der aktiven nicht-röntgenologischen axialen Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen der Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), bei Erwachsenen, die unzureichend auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18.02.2021):

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

17. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die unzureichend auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

ein TNF- α -Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Golimumab oder Certolizumab pegol)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹⁰

Erwachsene Patienten mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die unzureichend auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben

¹⁰ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-79), sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
<p>Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar</p>		

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

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

Erwachsene Patienten mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die unzureichend auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben

ca. 19.500 Patienten

19. 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 Cosentyx (Wirkstoff: Secukinumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. Januar 2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_de.pdf

Bei Patienten, die auf die Therapie in bis zu 16 Behandlungswochen nicht angesprochen haben, sollte erwogen werden, die Behandlung abzusetzen. Bei manchen Patienten mit zunächst unvollständigem Ansprechen kommt es im Verlauf bei Fortführung der Behandlung über 16 Wochen hinaus zu Verbesserungen.

20. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die unzureichend auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Secukinumab	10.343,44 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab	11.510,06 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	11.690,70 €
Certolizumab Pegol	19.808,29 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	19.988,93 €
Etanercept	16.885,18 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	17.065,82 €
Golimumab	20.974,88 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	21.155,52 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Februar 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

- I. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 18. Februar 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 18. Februar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Secukinumab
(neues Anwendungsgebiet: axiale Spondyloarthritis)**

Vom 18. Februar 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. Februar 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung vom 4. Februar 2021 (BAnz AT 19.04.2021 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Secukinumab gemäß dem Beschluss vom 18. Februar 2021 nach Nummer 16 folgende Angaben angefügt:

Secukinumab

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 28. April 2020):

Cosentyx ist angezeigt für die Behandlung der aktiven nicht-röntgenologischen axialen Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen der Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), bei Erwachsenen, die unzureichend auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18. Februar 2021):

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

17. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die unzureichend auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

ein TNF- α -Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Golimumab oder Certolizumab pegol)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:*

Erwachsene Patienten mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die unzureichend auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

* Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-79), sofern nicht anders indiziert.



Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Morbidität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
 ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
 n. b.: nicht bewertbar

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

18. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
 Erwachsene Patienten mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die unzureichend auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben
 ca. 19 500 Patienten

19. 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 Cosentyx (Wirkstoff: Secukinumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. Januar 2021):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_de.pdf

Bei Patienten, die auf die Therapie in bis zu 16 Behandlungswochen nicht angesprochen haben, sollte erwogen werden, die Behandlung abzusetzen. Bei manchen Patienten mit zunächst unvollständigem Ansprechen kommt es im Verlauf bei Fortführung der Behandlung über 16 Wochen hinaus zu Verbesserungen.

20. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die unzureichend auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Secukinumab	10 343,44 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab	11 510,06 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	11 690,70 €
Certolizumab Pegol	19 808,29 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	19 988,93 €
Etanercept	16 885,18 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	17 065,82 €
Golimumab	20 974,88 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	21 155,52 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt



II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 18. Februar 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 18. Februar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 27. August 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Secukinumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Dezember 2020 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

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 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 Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Secukinumab (Neues Anwendungsgebiet: axiale Spondyloarthritis) - Gemein



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Secukinumab (Neues Anwendungsgebiet: axiale Spondyloarthritis)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Secukinumab
- **Handelsname:** Cosentyx
- **Therapeutisches Gebiet:** Spondyloarthritis (Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Novartis Pharma GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.09.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.12.2020
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.12.2020
- **Beschlussfassung:** Mitte Februar 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.
Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-09-01-D-578)

Modul 1
(PDF 304.18 kB)

Modul 2
(PDF 288.53 kB)

Modul 3B
(PDF 958.72 kB)

Modul 3D
(PDF 655.03 kB)

Modul 3E
(PDF 682.88 kB)

Modul 4B
(PDF 5.58 MB)

Modul 4B – Anhang 1
(PDF 15.20 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/592/>

01.12.2020 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Secukinumab (Neues Anwendungsgebiet: axiale Spondyloarthritis) - Gemein

Modul 4B – Anhang 2

(PDF 14.15 MB)

Modul 4D

(PDF 1.42 MB)

Modul 4E

(PDF 3.65 MB)

Modul 4E – Anhang 1

(PDF 2.20 MB)

Modul 4E – Anhang 2

(PDF 2.24 MB)

Modul 4E – Anhang 3

(PDF 2.42 MB)

Modul 4E – Anhang 4

(PDF 1.29 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 2.69 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Secukinumab (Cosentyx®)

Nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis

Cosentyx ist angezeigt für die Behandlung der aktiven nicht-röntgenologischen axialen Spondylo-arthritis mit objektiven Anzeichen der Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomographie (MRT), bei Erwachsenen, die unzureichend auf nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit nicht-röntgenologischer axialen Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen der Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomographie (MRT), die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit NSAR angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber NSAR aufweisen:

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Secukinumab:

- ein TNF- α -Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Golimumab oder Certolizumab pegol)

Stand der Information: Mai 2019

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 01.12.2020 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 304,43 kB)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Secukinumab (Neues Anwendungsgebiet: axiale Spondyloarthritis) - Gemein Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.12.2020
 - Mündliche Anhörung: 11.01.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 04.01.2021 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word
(Word 155,50 kB)

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 Unternehmen, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften 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 **22.12.2020** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Secukinumab - 2020-09-01-D-578*). 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 11.01.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 04.01.2021 unter 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 Februar 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/592/>

01.12.2020 - Seite 3 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Secukinumab (Neues Anwendungsgebiet: axiale Spondyloarthritis) - Gemein

Verfahren vom 01.06.2015 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 15.12.2015 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.03.2017 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.09.2020 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Verfahren vom 01.09.2020 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss



nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 11.01.2021 um 11:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Novartis Pharma GmbH	21.12.2020
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	14.12.2020
Lilly Deutschland GmbH	15.12.2020.
UCB Pharma GmbH	21.12.2020
Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)	22.12.2020
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.12.2020
Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	22.12.2020

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
Novartis Pharma GmbH						
Kress, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Wasmuth, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Melzer, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Veit, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Leitwein, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Gaupel, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Lilly Deutschland GmbH						
Russ, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Görgen, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
UCB Pharma GmbH						
Bunsen, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)						
Krüger, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Kiltz, Fr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH						
Bahr, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Henk, 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: Novartis Pharma GmbH

Datum	21. Dezember 2020
Stellungnahme zu	Secukinumab/Cosentyx®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Seit 28. April 2020 ist Secukinumab mit dem Handelsnamen Cosentyx® auch zugelassen für die Behandlung der aktiven nicht-röntgenologischen axialen Spondyloarthritis (nr-axSpA) mit objektiven Anzeichen der Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomographie (MRT), bei Erwachsenen, die unzureichend auf nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben.

Die Novartis Pharma GmbH hat am 27. August 2020 ein Dossier zur Nutzenbewertung von Secukinumab eingereicht. Am 01. September 2020 hat das Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V begonnen. Am 01. Dezember 2020 hat das IQWiG die Dossierbewertung zum Auftrag A20-79 als Bericht Nr. 1005 veröffentlicht.

Mit der Veröffentlichung der Dossierbewertung gibt der G-BA gemäß § 92 Abs. 3a SGB V auch dem betroffenen pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit zur Stellungnahme. Die Novartis Pharma GmbH nimmt als der für Cosentyx® verantwortliche pharmazeutische Unternehmer in Deutschland zu folgenden Punkten Stellung:

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten:

- Secukinumab stellt eine neue Therapieoption für Patienten mit nr-axSpA dar.

A.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

- Berechnung der Jahrestherapiekosten für Etanercept

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anmerkung: Secukinumab stellt eine neue Therapieoption für Patienten mit nr-axSpA dar</p> <p>Das IQWiG gibt an, dass der Zusatznutzen von Secukinumab bei Patienten mit nr-axSpA nicht belegt ist, da keine Daten vorgelegt wurden.</p> <p>Diesem Sachverhalt stimmt Novartis zu. Nichtsdestotrotz stellt die Zulassungserweiterung für die Patienten einen großen Nutzen dar. Obwohl es biologische Therapieoptionen für die nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis gibt, sind noch viele Patienten unzureichend therapiert. Mit Secukinumab steht nun eine neue Option zur Verfügung. Dadurch kann frühzeitig einer Progression der nicht-röntgenologischen zur röntgenologischen Form entgegengewirkt werden. Von der EMA wurde zudem im Zulassungsverfahren bestätigt, dass Secukinumab in der nr-axSpA wirksam und gut verträglich ist (1). Die PREVENT-Studie hat eine Überlegenheit zu Placebo in vielen Endpunkten gezeigt, darunter ASAS40 und BASDAI50 an Woche 52 (2). Neben der Wirksamkeit von Secukinumab in der nr-axSpA ist das aus anderen Indikationen bekannte positive Sicherheitsprofil von Secukinumab von Vorteil für die Patienten (3-5).</p> <p>Fazit:</p> <p>Ein Zusatznutzen von Secukinumab für Patienten mit nr-axSpA konnte nicht durch geeignete Evidenz nachgewiesen werden. Aus Sicht von Novartis stellt die Zulassungserweiterung von Secukinumab für Patienten mit nr-axSpA trotzdem einen Vorteil dar.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Secukinumab wie folgt bewertet:</p> <p>Für erwachsene Patienten mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die unzureichend auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben, ist der Zusatznutzen für Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab keine direkt-vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Darüber hinaus wurden auch keine indirekten Vergleiche vorgelegt, um die Fragestellung der Nutzenbewertung zu bedienen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat in Ermangelung direkt vergleichender Daten im Dossier für die frühe Nutzenbewertung die</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Möglichkeit eines adjustierten indirekten Vergleiches über einen Brückenkomparator geprüft und ist - wie auch das IQWiG - zu dem Ergebnis gekommen, dass ein indirekter Vergleich von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mangels geeigneter Studien nicht möglich sei.</p> <p>Somit liegen insgesamt für die Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab keine geeigneten Daten vor.</p>

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 16, Zeile 18	<p>Anmerkung: Jahrestherapiekosten für Etanercept</p> <p>Nach Angaben des IQWiG wird der Herstellerrabatt bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten für das Festbetragsarzneimittel Etanercept durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht berücksichtigt.</p> <p>Für den Wirkstoff Etanercept besteht ein Festbetrag der Stufe 1 (6). Somit entfällt aus Sicht der Novartis Pharma GmbH und gemäß § 130a Abs. 3 SGB V der Herstellerrabatt für nicht-festbetragsgebundene Arzneimittel in Höhe von 7 %. Dieser sollte daher nicht bei der Herleitung der Jahrestherapiekosten für Etanercept berücksichtigt werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Bei der Herleitung der Jahrestherapiekosten für Etanercept ist der Herstellerrabatt nicht zu berücksichtigen.</p>	<p>Generell wird mit der Darstellung der Festbeträge eine exemplarische Rechnung durchgeführt, da es regelhaft bei Wirkstoffen, die einer Festbetragsgruppe unterliegen, zu preislichen Abweichungen vom Festbetrag kommt.</p> <p>Für den Wirkstoff Etanercept besteht ein Festbetrag. Mit den regelhaft gesetzlichen Rabatten erhalten die Krankenkassen gemäß § 130a Absatz 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel einen Abschlag von 10 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer.</p> <p>Im Rahmen der Kostendarstellung zieht der G-BA regelhaft den genannten Abschlag bei Zugrundelegung des Festbetrags ab.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

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

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

Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency (EMA). Assessment report Cosentyx - International non-proprietary name: secukinumab. Procedure No. EMEA/H/C/003729/II/0053/G. 2020.
2. Deodhar A, Blanco R, Dokoupilova E, Hall S, Kameda H, Kivitz AJ, et al. Improvement of Signs and Symptoms of Nonradiographic Axial Spondyloarthritis in Patients Treated With Secukinumab: Primary Results of a Randomized, Placebo-Controlled Phase III Study. *Arthritis Rheumatol.* 2020.
3. Novartis Europharm Limited. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Cosentyx® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: 09/2020). 2020.
4. Novartis Europharm Limited. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Cosentyx® 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Stand: 09/2020). 2020.
5. Novartis Europharm Limited. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Cosentyx® 150 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (Stand: 09/2020). 2020.
6. GKV-Spitzenverband. Festbetragsarzneimittel nach § 35 SGB V sortiert nach Arzneimittelname. Stand 15.12.2020. 2020.

5.2 Stellungnahme: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	14.12.2020
Stellungnahme zu	Secukinumab/ Cosentyx®
Stellungnahme von	<i>AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG</i> Mainzer Straße 81 65198 Wiesbaden

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Dezember 2020 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Secukinumab (Cosentyx®) in der Indikation nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis veröffentlicht (https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/592/#dossier). Die AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung des IQWiG nach §35a SGB V (Bericht-Nr. 1005).</p> <p>Secukinumab ist angezeigt für die Behandlung der aktiven nicht-röntgenologischen axialen Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen der Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), bei Erwachsenen, die unzureichend auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA ein TNFα-Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Golimumab oder Certolizumab Pegol) fest.</p> <p>Nachfolgend nimmt AbbVie Stellung zur geänderten Berichtstruktur des IQWiG im Bewertungsbericht durch die Corona-Pandemie.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Geänderte Berichtstruktur des IQWiG im Bewertungsbericht durch die Corona-Pandemie</p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AMNOG auf</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die Bewertung der Daten in Modul 5 sowie auf die Erstellung eines Abschnitts mit Kommentaren zu den Modulen 3 und Modul 4 in Nutzenbewertungen verzichtet. Diese veränderte Bewertungspraxis des IQWiG findet auch bei dem vorliegenden Bericht Nr. 1005 zu Secukinumab in der nicht-röntgenologischen axialen Spondyloarthritis Anwendung. Das IQWiG begründet das Vorgehen mit Einschränkungen durch die Corona-Pandemie:</p> <p>Originalwortlaut: Dossierbewertung A20-79, S. 2:</p> <p>„Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU. Außerdem wurde auf die Erstellung eines Abschnitts mit Kommentaren zu den Modulen 3 D (Abschnitt 3.1) und Modul 4 D des Dossiers verzichtet. Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>AbbVie erkennt an, dass die Corona-Pandemie eine sehr große Herausforderung für alle Beteiligte darstellt. Gleichzeitig plädiert AbbVie für transparente und nachvollziehbare Bewertungsverfahren, die ohne die Berücksichtigung aller integralen Bestandteile des Dossiers nicht sichergestellt werden können.</p> <p>AbbVie sieht die Bewertung der Daten in Modul 5 sowie die Kommentare zu den Modulen 3 und 4 als notwendige Voraussetzung für die Nachvollziehbarkeit der Positionen des IQWiG, die Gewährleistung einer transparenten Nutzenbewertung sowie die Sicherstellung eines fairen Stellungnahmeverfahrens für pharmazeutische Unternehmen.</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dadurch sieht AbbVie die Beobachtung auch der methodischen Entwicklung erschwert und erhofft sich eine umgehende Rückkehr zum alten Berichtsformat. AbbVie betrachtet diese Information vor dem Hintergrund der Dossiererstellung oder der Studienplanung als von essenzieller Bedeutung.	

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

5.3 Stellungnahme: Lilly Deutschland GmbH

Datum	15.12.2020
Stellungnahme zu	Secukinumab (Cosentyx®) – nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis IQWiG-Berichte – Nr. 1005 (Auftrag A20-79; Version 1.0; Stand 27.11.2020)
Stellungnahme von	<i>Lilly Deutschland GmbH</i> <i>Werner-Reimers-Str. 2-4</i> <i>61352 Bad Homburg</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01. Dezember 2020 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V, welche durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Secukinumab (Cosentyx®) durchgeführt wurde. Der Wirkstoff wurde für die nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis bewertet.</p> <p>Der pharmazeutische Hersteller legt in seinem Dossier keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor. Daher kommt das IQWiG zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen nicht belegt werden kann [1].</p> <p>Die Lilly Deutschland GmbH (nachfolgend Lilly genannt) nimmt als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers von Ixekizumab, welches in der Europäischen Union im Anwendungsgebiet der Psoriasis-Arthritis (PSA) zugelassen ist [2], Stellung zur Nutzenbewertung des IQWiG.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nicht nachvollziehbar</p> <p>Die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ bieten durchaus nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche, jedoch bleibt eine Darstellung der eigentlichen Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus. Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Die Herleitung der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist mit Bekanntmachung des Beschlusses den Tragenden Gründen zu entnehmen.</p>

Literaturverzeichnis

- [1] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1005. Secukinumab (nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Online Zugriff: 14. Dezember 2020. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3997/2020-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Secukinumab_D-578.pdf
- [2] Eli Lilly Nederland B. V. Fachinformation für Taltz®. [online]. (Stand Juni 2020). 2020.

5.4 Stellungnahme: UCB Pharma GmbH

Datum	21. Dezember 2020
Stellungnahme zu	Secukinumab / Cosentyx®
Stellungnahme von	UCB Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 24 Nutzen bewertung	<p>Die UCB Pharma GmbH vertreibt in Deutschland das Arzneimittel Cimzia® (Wirkstoff Certolizumab Pegol) auf Grundlage einer für die UCB Pharma SA erteilten Zulassung.</p> <p>Cimzia® ist zugelassen zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis, der axialen Spondyloarthritis, der Psoriasis-Arthritis und der Plaque-Psoriasis.</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die zitierte Fachinformation von Cimzia® (Certolizumab Pegol)</p> <p><i>„UCB Pharma. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Cimzia 200 mg Injektionslösung in einem Fertigen (Stand: 02/2020).“</i></p> <p>entspricht nicht der aktuellen Version.</p> <p>Der aktuell verfügbare Stand ist Juli 2020 [1].</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Modul 3D, S. 62 f.	<p>Anmerkung: Die im Modul 3D des Nutzendossiers zu Secukinumab unter Abschnitt 3.3.5 auf S. 62 aufgeführte Summe der Jahrestherapiekosten von Certolizumab Pegol ist nicht korrekt.</p> <p>Die unter Abschnitt 3.3.4 auf S. 55 ff. aufgeführten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zur Untersuchung auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose, fallen in der Erhaltungsphase nicht monatlich an. Auch eine Hautkrebisuntersuchung fällt bei der Behandlung mit Certolizumab Pegol nicht regelhaft an [1]. Somit dürfen Kosten für diese Leistungen bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten in der Erhaltungsphase nicht berücksichtigt werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Neben den Arzneimittelkosten pro Jahr fallen für eine Behandlung mit Certolizumab Pegol regelhaft keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wird auf die Herleitung dieser in den Tragenden Gründen verwiesen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Fachinformation Cimzia® (Certolizumab Pegol), Stand Juli 2020

5.5 Stellungnahme: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Datum	21-12-2020
Stellungnahme zu	Secukinumab bei n-r AxSpA
Stellungnahme von	<i>Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.</i> Prof. Dr. med. Klaus Krüger PD Dr. med. Uta Kiltz Prof. Dr. med. Hendrik Schulze-Koops

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) ist grundsätzlich bereit, zu wichtigen Fragen der therapeutischen, insbesondere medikamentösen Versorgung von Patienten mit rheumatischen Erkrankungen wissenschaftliche Stellungnahmen abzugeben. Im vorliegenden Fall geht es um die Frage eines möglichen Zusatznutzens des IL-17-Hemmers Secukinumab (monoklonaler Anti-Interleukin-17 Antikörper) in der Indikation nicht-röntgenologische axSpA (nr-axSpA). Die zu bewertende Dosierung ist nicht explizit angegeben. Gemäß der Fachinformation ist nach einer Aufsättigung über 5 Wochen eine Dosierung von 150 mg s.c. alle 4 Wochen indiziert.</p> <p>Die Stellungnahme bezieht sich auf den IQWiG Bericht Nr. 1005 vom 27.11.2020.</p> <p>Da für die Nutzenbewertung auf die Einbindung eines externen Sachverständigen verzichtet wurde und somit keine medizinisch-fachliche Evaluation aus Sicht der Rheumatologie vorliegt, sieht die DGRh besonderen Bedarf für eine zusätzliche Einschätzung durch die Fachgesellschaft, die neben der Bewertung der Studien auch Aspekte der Versorgungssituation und des Versorgungsbedarfs von Patienten mit axSpA mitberücksichtigt.</p> <p>Fragestellung: Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer SpA (nr-axSpA) mit objektiven Anzeichen der Entzündung</p> <p>Die IQWiG-Bewertung stellt fest, dass für die Anwendung von Secukinumab bei nr-axSpA mit objektiven Anzeichen der Entzündung durch erhöhtes CRP und / oder MRT kein Zusatznutzen gegenüber der</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (TNF-alpha-Hemmer [Etanercept oder Adalimumab oder Golimumab oder Certolizumab Pegol]) besteht. Diese Einschätzung ist auf der Basis der Auswertung von Studien berechtigt: Es existierte bei dieser Indikation bisher keine Head-to-head-Studie Secukinumab vs. TNF-alpha-Hemmer, die einen exakten Vergleich zulassen würde. Ebenso ist nach Datenlage ein mit wissenschaftlich valider Methodik erstellter indirekter Vergleich, aus dem eine Überlegenheit von Secukinumab hervorgehen würde, nicht vorhanden.</p> <p>Bezogen auf den Nutzen von Secukinumab für nr-axSpA-Patienten im Versorgungsalltag sind jedoch weitere Gesichtspunkte zu beachten:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Bei nr-axSpA Patienten werden als Erstlinientherapie nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) verordnet. Biologika können gemäß der nationalen S3-Leitlinie für die axiale SpA verordnet werden, wenn mindestens zwei verschiedene NSAR in Höchstdosis über einen Zeitraum von jeweils 2 Wochen nicht zu einer ausreichenden Reduktion der Krankheitsaktivität geführt haben oder NSAR aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten nicht verordnet werden können ¹. Für diese zweite Stufe waren bei Patienten mit nr-axSpA und objektiven Anzeichen der Entzündung bisher nur TNF-alpha-Hemmer zugelassen. Es besteht daher unbestreitbar der Bedarf für eine weitere Substanz mit einem anderen Wirkansatz und nachgewiesener Wirksamkeit für nr-axSpA Patienten. Mit der Zulassung von Interleukin-17 Hemmern ist seit 2020 ein weiterer Wirkansatz verfügbar und mit Ixekizumab auch bereits durch das IQWiG bewertet worden. Secukinumab ist ebenfalls ein Interleukin-17 Hemmer und erweitert somit die therapeutischen	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Secukinumab wie folgt bewertet:</p> <p>Für erwachsene Patienten mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die unzureichend auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben, ist der Zusatznutzen für Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab keine direkt-vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Darüber hinaus wurden auch keine indirekten</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Möglichkeiten bei nr-axSpA ². Die Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten auf zwei verschiedene Wirkansätze ist deswegen so wichtig, weil es sich bei der nr-axSpA um ein vielschichtiges Krankheitsbild mit unterschiedlichen Manifestationen wie Achsenskelettbefall, peripherer Manifestationen (Arthritis, Daktylitis, Enthesitis), Augen- und Hautbefall handelt, die unterschiedlich auf die verfügbaren Therapieformen ansprechen. Relativ oft kommt der Rheumatologe im Versorgungsalltag in die Situation, dass das begrenzte bisher verfügbare Repertoire an Biologika (bDMARD) bei einzelnen Patienten ausgeschöpft ist. Für Secukinumab ist eine gute Wirksamkeit bei fast allen diesen Manifestationen nachgewiesen, so daß es eine stets anwendbare Alternative darstellt.</p> <p>2. Wie oben bereits festgestellt ist Secukinumab erst das zweite zugelassene Biologikum mit einem anderen Wirkansatz als TNF-Blockade bei Patienten mit axSpA. Eine Alternative zu den TNF-Inhibitoren wird dringend benötigt, da Daten aus Registern zeigen, dass innerhalb von 2 Jahren 50% der Patienten mit röntgenologischer axSpA (r-axSpA, früher als ankylosierende Spondylitis bzw. Morbus Bechterew bezeichnet) den zuerst verschriebenen TNF-alpha-Hemmer absetzen – am häufigsten aufgrund von unerwünschten Wirkungen oder einem Wirkverlust ^{3,4}. Zwar beziehen sich diese Daten überwiegend auf r-axSpA Patienten, allerdings handelt es sich bei den meisten Registern inzwischen um axSpA Populationen, so dass die Daten auch auf Patienten mit nr-axSpA übertragbar sind. Prinzipiell käme bei Wirkungslosigkeit oder Wirkverlust eines TNF- alpha-Hemmers der Wechsel auf eine andere Substanz mit gleichem Wirkprinzip</p>	<p>Vergleiche vorgelegt, um die Fragestellung der Nutzenbewertung zu bedienen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer hat in Ermangelung direkt vergleichender Daten im Dossier für die frühe Nutzenbewertung die Möglichkeit eines adjustierten indirekten Vergleiches über einen Brückenkomparator geprüft und ist - wie auch das IQWiG - zu dem Ergebnis gekommen, dass ein indirekter Vergleich von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie mangels geeigneter Studien nicht möglich sei.</p> <p>Somit liegen insgesamt für die Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab keine geeigneten Daten vor.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>in Frage, allerdings zeigen Registerdaten auch hier, dass die Ansprechrate auf die Therapie von Wechsel zu Wechsel immer geringer wird ^{4,5}. Secukinumab erweitert also die therapeutischen Möglichkeiten.</p> <p>3. Darüber hinaus ist davon auszugehen, dass Unterschiede im Therapieansprechen zwischen TNF-alpha-Hemmer und IL-17-Inhibitoren bei nr-axSpA Patienten in der Routineversorgung zu beobachten sein werden, da der entzündungsführende Anteil dieser Zytokine bei jedem Patienten unterschiedlich ausgeprägt ist. Diese Aussage bezieht sich auf muskuloskelettale aber auch extraartikuläre Manifestationen wie Psoriasis oder Uveitis. Daher ist eine zweite Substanz mit Hemmung von IL-17 sehr zu begrüßen.</p> <p>Zusammengefasst ist aus Sicht der DGRh formell zu bestätigen, dass sich anhand der Studienlage und der angewendeten Methodik keine Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen des bewerteten IL-17-Inhibitors Secukinumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit nr-axSpA ergeben. Faktisch weist die Substanz jedoch bezüglich der Behandlungssituation für axSpA Patienten insofern einen erheblichen Nutzen auf, als für diese Patienten weitere Behandlungsalternativen in Anbetracht des schmalen Therapie-Repertoires dringend benötigt werden. Insofern schließt Secukinumab eine bedeutsame Lücke.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Kiltz U, Braun J, Dgrh, et al. [Long version on the S3 guidelines for axial spondyloarthritis including Bechterew's disease and early forms, Update 2019 : Evidence-based guidelines of the German Society for Rheumatology (DGRh) and participating medical scientific specialist societies and other organizations]. *Z Rheumatol.* 2019;78(Suppl 1):3-64.
2. Deodhar A, Blanco R, Dokoupilova E, et al. Secukinumab improves signs and symptoms of non-radiographic axial spondyloarthritis: primary results of a randomized controlled phase III study. *Arthritis Rheumatol.* 2020.
3. Lindstrom U, Glintborg B, Di Giuseppe D, et al. Treatment retention of infliximab and etanercept originators versus their corresponding biosimilars: Nordic collaborative observational study of 2334 biologics naive patients with spondyloarthritis. *RMD Open.* 2019;5(2):e001079.
4. Glintborg B, Ostergaard M, Krogh NS, et al. Clinical response, drug survival and predictors thereof in 432 ankylosing spondylitis patients after switching tumour necrosis factor alpha inhibitor therapy: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(7):1149-1155.
5. Ciurea A, Exer P, Weber U, et al. Does the reason for discontinuation of a first TNF inhibitor influence the effectiveness of a second TNF inhibitor in axial spondyloarthritis? Results from the Swiss Clinical Quality Management Cohort. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:71.

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

Datum	22.12.2020
Stellungnahme zu	Secukinumab (Cosentyx®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Dezember 2020 eine vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Secukinumab (Cosentyx®) von Novartis Pharma GmbH aufgrund eines neuen Anwendungsgebiets veröffentlicht.</p> <p>Secukinumab im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen für die aktive nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen der Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomographie (MRT), bei Erwachsenen, die unzureichend auf nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA einen TNF-α-Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Golimumab oder Certolizumab pegol) fest.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung den Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten vorgelegt wurden. Ein Zusatznutzen wurde vom Hersteller nicht beansprucht.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichs-</p>	<p>Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>therapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Die Herleitung der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist mit Bekanntmachung des Beschlusses den Tragenden Gründen zu entnehmen.</p>

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

5.7 Stellungnahme: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	22.12.2020
Stellungnahme zu	Secukinumab (Cosentyx®) (2020-09-01-D-578)
Stellungnahme von	<i>Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1) Der pharmazeutische Unternehmer Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH nimmt Stellung zum Nutzenbewertungsverfahren des Wirkstoffs Secukinumab zur Behandlung der axialen Spondyloarthritis als Hersteller der Wirkstoff bzw. Arzneimittel</p> <ul style="list-style-type: none"> • Methotrexat (metex[®], MTX medac, Methotrexat medac, Trexject[®]), in den Darreichungsformen Tabletten, Injektionslösung, Injektionslösung in einer Fertigspritze und Injektionslösung in einem Fertigpen, u.a. zur Behandlung von rheumatoider Arthritis zugelassen [1] [2] [3] [4] [5], • Sulfasalazin (Sulfasalazin medac), u.a. zur Behandlung von Spondyloarthropathie mit peripherer Arthritis zugelassen [6]. <p>Die vorgenannten Wirkstoffe werden in dem zur Bewertung eingereichten Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Lilly Deutschland GmbH bzw. Eli Lilly Nederland B.V. [7] [8] [9] [10], in den entsprechenden G-BA Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie [11] und im entsprechenden IQWiG-Bericht [12] angeführt.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>2) Obgleich die Wirkstoffe Sulfasalazin und Methotrexat keineswegs die zentralen Bausteine in der Behandlung der Spondyloarthritis darstellen, werden die Wirkstoffe Sulfasalazin und Methotrexat zur Behandlung zum Beispiel der Spondylitis ankylosans in Mono- und Kombinationstherapie eingesetzt [13]</p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
und sind in den europäischen und deutschen Behandlungsleitlinien angeführt [14] [15] [16] .	praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

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

Literaturverzeichnis

- [1] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® PEN Injektionslösung im Fertigpen, Wedel Juli 2020
- [2] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® 50 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze, Wedel Oktober 2019
- [3] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® Injektionslösung 7,5 mg/ml, Wedel Juli 2020
- [4] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® Tabletten, Wedel Juli 2020
- [5] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Trexject® 10 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze, Wedel Oktober 2019
- [6] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Sulfasalazin medac 500 mg magensaftresistente Filmtabletten, Wedel Oktober 2019
- [7] Novartis Pharma GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Secukinumab (Cosentyx®). Modul 1, o.O. 2020
- [8] Novartis Pharma GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Secukinumab (Cosentyx®). Modul 2, o.O. 2020
- [9] Novartis Pharma GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Secukinumab (Cosentyx®). Modul 3D, o.O. 2020
- [10] Novartis Pharma GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Secukinumab (Cosentyx®). Modul 4D, o.O. 2020
- [11] Gemeinsamer Bundesausschuss, Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V. Vorgang: Secukinumab, o.O. 2019
- [12] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Secukinumab (nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Dossierbewertung, Köln 2020 (= IQWiG-Berichte Nr. 1005)
- [13] Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Daten der Kerndokumentation 2018, Berlin 2020, insbesondere Folie 18
(URL: https://www.drfg.de/wp-content/uploads/Ergebnisse_Kerndokumentation_2018.pdf)
- [14] van der Heijde D et al., 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. Annals of the Rheumatic Diseases 2017;76:978-991
- [15] Kiltz, U. & Braun, J., Aktuelle Therapie der axialen Spondyloarthritis. Z Rheumatol 2020;79:13-22
- [16] DGRh, AWMF-S3-Leitlinie (060-003). Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen, o.O. 2019
(URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-003l_S3_Axiale-Spondyloarthritis-Morbus-Bechterew-Fruehformen-2019-10.pdf)

Mündliche Anhörung



D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

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

hier: Secukinumab (D-578)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 11. Januar 2021
von 12.09 Uhr bis 12.31 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Kress
Herr Dr. Wasmuth
Herr Dr. Melzer
Frau Dr. Veit

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

Herr Dr. Russ
Herr Görgen

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

Herr Dr. Kumke
Herr Bunsen

Angemeldete Teilnehmer der Firma **medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH:**

Herr Bahr
Herr Henk

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

Frau Leitwein
Frau Dr. Gaupel

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie e. V.:**

Herr Prof. Dr. Krüger
Frau Dr. Kiltz

Angemeldeter Teilnehmer des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 12:09 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Damit erneut willkommen für diejenigen, die jetzt schon in der dritten Anhörung sind. Herzlich willkommen an diejenigen, die neu hinzugekommen sind. Zunächst einmal Entschuldigung für die Verspätung, aber vorher hat es sich ein wenig verzögert, weil wir bei der ersten Anhörung einige technische Probleme hatten. Ich begrüße Sie herzlich zur mündlichen Anhörung, jetzt Secukinumab im Anwendungsgebiet nicht-röntgenologische axiale SpA. Wir haben als Basis der heutigen mündlichen Anhörung, Verfahren nach § 35a, die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. November des vergangenen Jahres, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Novartis, die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, als weitere pharmazeutische Unternehmer Lilly Deutschland, medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate, AbbVie Deutschland, UCB Pharma und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Da wir wieder ein Wortprotokoll führen, muss ich die Anwesenheit erneut feststellen. Zum dritten Mal frage ich, ob Herr Kress da ist. Herr Kress ist immer noch da. Herr Dr. Wasmuth ist auch noch da. – Herr Dr. Melzer? – Okay. Frau Dr. Veit? – Wunderbar. Herr Dr. Russ von Lilly? – Ja. Herr Görgen? – okay. Von UCB Herr Dr. Kumke? –

(Herr Bunsen, UBC: Der ist nicht anwesend, aber Herr Bunsen ist da.)

Herr Bunsen, okay. Herrn Bahr von medac sehe ich. Herr Henk ist auch immer noch da. Herr Professor Dr. Krüger und Frau Dr. Kiltz von der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie? – Ja. Frau Leitwein und Frau Dr. Gaupel von AbbVie? – Wunderbar. Herr Rasch ist auch noch da. Fehlt noch jemand? Ist jemand nicht aufgerufen worden? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Herr Kress, die dritte Anhörung für Sie. Wenn Sie möchten, können Sie freundlicherweise einführen.

Herr Dr. Kress (Novartis): Danke schön. – Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir kommen zum dritten Teil der drei Anhörungen zu Secukinumab. Das Anwendungsgebiet, um das es jetzt geht, ist die nr-axSpA, die nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis. Wie bei der ersten Anhörung sind jetzt Frau Justyna Veit aus der Medizin, Herr Timo Wasmuth und Herr Nima Melzer aus der Gesundheitsökonomie dabei.

Aus heutiger Sicht wissen wir, dass die axiale Spondyloarthritis, das ist ein Kontinuum, aus zwei Formen besteht. Die eine davon ist röntgenologisch sichtbar. Da ist Secukinumab schon seit längerer Zeit zugelassen. Die andere ist im Röntgenbild nicht sichtbar. Das ist die nr-axSpA. Um die geht es heute. Es handelt sich um eine chronisch entzündliche Erkrankung der Wirbelsäule, vor allem bei jüngeren Patienten. Die Patienten leiden unter starken Rückenschmerzen und unter Steifigkeit. Sie wachen deshalb häufig in der zweiten Nachthälfte auf. Durch die Schmerzen und den schlechten Schlaf ist die Lebensqualität sehr beeinträchtigt. Es gibt schon einige biologische Therapieoptionen für die nr-axSpA. Trotzdem sind noch viele Patienten unzureichend therapiert. Für diese Patienten gibt es jetzt eine neue Therapieoption.

Kurz zur Studiensituation: Die Zulassung basiert auf der PREVENT-Studie. Diese Studie erfüllt nicht die speziellen Kriterien für die Nutzenbewertung. Es lag kein Vergleich mit TNF-alpha-Antagonisten vor. Ein indirekter Vergleich war nicht möglich. Dafür haben die Studien die Voraussetzung nicht erfüllt. Deshalb kommt das IQWiG zu der Empfehlung, dass es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab gibt. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Kress. Fragen der Bänke? Wer möchte? – Frau Bickel, KBV, bitte.

Frau Bickel: Ich habe eine Frage. Wir hatten vor Kurzem eine weitere Anhörung. Was mich wundert, ist: Sie haben das als pharmazeutischer Unternehmer selbst als schwerwiegende Erkrankung geschildert. Warum führen die pharmazeutischen Unternehmer und Sie jetzt auch immer noch Placebokontrollierte und nicht direktvergleichende Studien durch? Das ist in anderen Indikationen wie der rheumatoiden Arthritis Standard. Sogar bei Kindern hatten Sie bei Plaque-Psoriasis eine direktvergleichende Studie. Das würde mich interessieren.

Die zweite Frage, die ich noch stellen würde, ist: Secukinumab ist nur für die nicht-röntgenologische Spondyloarthritis zugelassen. Haben Sie keine Zulassung für die axiale Spondyloarthritis, also die andere Form, angestrebt oder was war der Grund?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Wer macht das für den pU? Herr Melzer, bitte schön.

Herr Dr. Melzer (Novartis): Danke schön. – Frau Bickel, lassen Sie mich kurz zur zweiten Frage gehen. Die axiale Spondyloarthritis, das hat Herr Kress schon kurz ausgeführt – Es gibt welche, die man im Röntgenbild schon sehen kann, und es gibt welche, die man im Röntgenbild noch nicht sehen kann. Die, die man im Röntgenbild sehen kann, kann man auch als ankylosierende Spondylitis bezeichnen. Dafür haben wir schon seit Längerem die Zulassung. Heute geht es um eine Neuzulassung für die Patienten, bei denen man das im Röntgenbild noch nicht sehen kann. – Ich hoffe, ich konnte damit Ihre Frage beantworten.

Warum Placebo? Ich muss Ihnen an der Stelle sagen, wenn es nach mir ginge, hätte ich am liebsten jedes Mal, wenn wir in der Anhörung sind, direktvergleichende Studien, ganz klar. Wir haben mit Secukinumab in der Vergangenheit schon gezeigt, dass wir das so häufig, wie es irgendwie geht, machen. In der Plaque-Psoriasis haben wir schon zwei direkte Vergleichsstudien gegen Biologika vorgelegt, in der Psoriasis-Arthritis heute Morgen eine, dann sogar bei Kindern eine, also bis jetzt schon vier direkte Vergleiche. Warum hat das hier an der Stelle nicht geklappt? Manchmal kann man nicht alle Wünsche und Erfordernisse unter einen Hut bringen. Bei uns sind dem, was wir uns wünschen können, wie so eine Studie für Deutschland angepasst wird, letztlich immer Grenzen gesetzt. Ich kann mich da nicht immer mit meinen Wünschen durchsetzen. An der Stelle ist das Design relativ kompliziert gewesen. Die PREVENT-Studie – ich weiß nicht, ob Sie das gesehen haben – hat zwei verschiedene primäre Endpunkte zu zwei verschiedenen Zeitpunkten. Das ist relativ ungewöhnlich. Das liegt daran, dass sich die FDA und die EMA nicht einig waren, zu welchem Zeitpunkt der Primärendpunkt erhoben werden soll. Also brauchten wir bei Novartis zwei verschiedene Teams, die miteinander teilweise nicht reden durften.

Das alles hat die Studie an sich schon relativ kompliziert gemacht, und da haben die Entscheider das an der Stelle zu komplex gesehen, auch noch zusätzlich einen aktiven Kontrollarm in einem TNF-Antagonisten einzuführen. Aber das bedeutet nicht, dass wir nicht grundsätzlich ein großes Interesse daran haben, Daten für die Nutzenbewertung vorzulegen. Ich denke, die Damen und Herren aus der Geschäftsstelle sind von uns schon ein wenig genervt, weil wir immer wieder kommen, auch für die künftigen Indikationen, um Fragen zu stellen, wie wir diese Studien bestmöglich durchführen können, damit sie auch passen. – Ich hoffe, das beantwortet Ihre Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Sie kommen mit zehn verschiedenen Indikationen, da ist das Nerven kein Ausdruck des Unbehagens, sondern es ist viel Arbeit. Frau Bickel, ist das okay, was Herr Melzer gesagt hat?

Frau Bickel: Ja. Aber es ist bekannt, dass auch Ixekizumab letztendlich keine direktvergleichenden Studiendaten bzw. über einen längeren Zeitraum vorgelegt hatte. Vielleicht können sich die Kliniker das erklären? Ich verstehe nicht, warum es in diesem Therapiegebiet keine direktvergleichenden Studien gibt. Das wäre wünschenswert, um einmal den Stellenwert zu verstehen. Das wäre auch für die Leitlinienschreiberei einfacher.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen? Herr Krüger oder Frau Kiltz? – Frau Dr. Kiltz hat das Wort. Bitte schön.

Frau Dr. Kiltz (DGR): Als Kliniker würden wir auch sehr gerne vergleichende Studien sehen. Für die axiale SpA ist es im Studiendesign aber auch von Relevanz, wenn wir die Placebo-Antwort mit in Betracht ziehen können. Deshalb kann ich durchaus auch einen Interpretationsspielraum für Placebokontrollierte Studien sehen. Ansonsten, denke ich, ist die Frage offen gestellt und bedarf einer strategischen politischen Diskussion. Aber ganz klar sind Head-to-Head-Studien auch von Interesse, wo wir auf verschiedene Head-to-Head-Studien in der axialen SpA noch warten, die für die nr-axSpA aber nicht vorliegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Ergänzungen, Herr Krüger? Sonst würde Frau Bickel noch eine Nachfrage stellen.

Herr Prof. Dr. Krüger (DGR): Keine Ergänzungen.

Frau Bickel: Darf ich noch nachfragen, was der Placebo-Vergleich, weil Sie sagten, die sind für Sie auch von Bedeutung. Vielleicht könnten Sie das noch einmal erläutern? Das wäre toll. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Kiltz, bitte.

Frau Dr. Kiltz (DGR): Wir haben in der Rheumatologie für viele Erkrankungen die Situation, dass die Endpunkte zum einen oft patientenberichtet sind, was Schmerzen, Steifigkeit anbelangt, aber auch in Compound-Instrumenten abgebildet wird, und zum anderen sehen wir in den ganzen Jahren, in denen wir mit Biologika arbeiten, dass die Placebo-Antwortrate steigt. Das heißt, die Erwartungshaltung der Patienten scheint sich zu verändern, und eine Erwartungshaltung der Patienten verändert natürlich auch die erlebte Wirksamkeit eines Medikamentes oder eines Placebo-Medikamentes. Insofern schauen wir uns bei Placebo-kontrollierten Studien auch immer die Höhe der Placebo-Antwort an. Dies ist insbesondere bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen wichtig, weil wir da das große Hintergrundrauschen der Rückenschmerzen in der Normalpopulation immer mit in Betracht ziehen müssen.

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

Frau Bickel: Ja. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt Frau Witt. Bitte.

Frau Dr. Witt: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage an die Kliniker bzw. die Fachgesellschaft, wer antworten mag. Können Sie vielleicht auch in diesem Anwendungsgebiet, also der aktiven nicht-röntgenologischen axialen Spondyloarthritis, noch einmal zum Stellenwert der Biologika untereinander ausführen – also die TNF-alpha im Vergleich zu den Interleukin-17-Inhibitoren und dann auch die beiden Ixekizumab, Secukinumab, wo wir die Zulassung im Anwendungsgebiet haben? – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Witt. – Wer möchte beginnen? Herr Krüger oder Frau Kiltz? Herr Krüger, bitte.

Herr Prof. Dr. Krüger (DGR): Prinzipiell haben wir die Situation bei beiden Formen der axialen Spondyloarthritis, also non-radiografisch und radiografisch, dass wir einen dringenden Bedarf für unterschiedliche Wirkansätze haben. Wir haben viele Jahre nur die TNF-alpha-Inhibitoren und immer wieder die Situation gehabt, dass wir da am Ende der Fahnenstange ankommen, weil mit jedem Wechsel von einem zum anderen TNF-Blocker die Responderrate immer weiter nach unten geht und man eigentlich beim dritten schon nur noch bei einem sehr kleinen Responderanteil angekommen ist. Insofern war es sehr wichtig, dass ein neues Wirkprinzip dazukommt. Das ist, glaube ich, für beide Formen – das gilt auch für die non-radiografische –, dass wir auch da schon sehen, dass nicht jeder Patient mit einem TNF-Blocker zurechtkommt. Es gibt auch Kontraindikationen, davon abgesehen, wo ein Interleukin-17-Blocker eingesetzt werden kann. Das ist zum grundsätzlichen Bedarf für zwei Wirkprinzipien zu sagen. Auch innerhalb der Wirkprinzipien ist es gut, dass wir zwei Interleukin-17-Inhibitoren haben; denn da gilt wieder das gleiche. Es macht durchaus Sinn, wenn der eine nicht ausreichend gewirkt hat, zumindest den zweiten – mehr haben wir bis jetzt nicht – noch auszuprobieren. Diese Variabilitätsmöglichkeiten sind sehr wichtig, weil wir damit immer mehr Patienten generell mit einer Response erfassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Krüger. – Ergänzungen dazu, Frau Kiltz, oder ist das okay?

Frau Dr. Kiltz (DGR): Einen kurzen Hinweis noch: Die Variabilität des klinischen Bildes bei der axialen SpA ist ziemlich groß. Deshalb ist es umso wichtiger, wenn die Auswahl der zur Verfügung stehenden Medikamente entsprechend auch größer ist. Insofern gibt es aus dem Bereich der klinischen Rheumatologie einen großen Bedarf, dass hier mehrere Substanzen zur Verfügung stehen sollten.

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

Frau Bickel: Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Weitere Fragen? – Keine mehr. Dann hätte ich noch eine Frage. Mich würde von den Klinikern interessieren, unbeschadet des Umstandes, ob wir verwertbare Daten haben oder nicht: Wie sehen Sie das Sicherheitsprofil von Secukinumab in der jetzt hier zu bewertenden Indikation? Wir kennen den Wirkstoff vor allem aus der Indikation Plaque-Psoriasis und Psoriasis-Arthritis schon seit einigen Jahren. Wir kennen auch die Sicherheitsprofile. Sehen Sie bei der nicht-röntgenologischen axialen SpA Unterschiede, was die Sicherheitsprofile angeht oder kann man sagen, da kann man einen

Haken daran machen, das ist wie bei den anderen Anwendungsgebieten, weil das vielleicht noch von Interesse sein könnte? – Frau Kiltz vielleicht und dann Herr Krüger.

Frau Dr. Kiltz (DGR): Danke. – Das Sicherheitsprofil bei der nr-axSpA ist vergleichbar mit dem Sicherheitsprofil sowohl für die röntgenologische axiale SpA als auch für die Psoriasis-Arthritis, sodass ich da keine Unterschiede in den Daten gesehen habe, in der klinischen Anwendung nicht sehe und auch nicht befürchte. Grundsätzlich sind die Patienten mit nr-axSpA eher junge Patienten, die wenig Komorbidität, wenig Komedikation haben werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. – Herr Krüger, Sehen Sie das genauso?

Herr Prof. Dr. Krüger (DGR): Vielleicht noch eine kleine Ergänzung dazu: Natürlich gibt es kleine Unterschiede im Sicherheitsprofil zu den TNF-alpha-Inhibitoren. Das ist auch wieder nicht für die non-radiografische Form spezifisch, sondern für den Einsatz von Secukinumab insgesamt. Das hat ein sehr gutes Sicherheitsprofil. Es gibt Patienten, die für TNF-Blocker nicht infrage kommen und wir können auf Secukinumab zurückgreifen. Insofern ist das auch wieder ein Aspekt, bei dem das Vorhandensein mehrerer Optionen von großer Bedeutung ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Krüger. – Ich sehe weiterhin keine Fragen mehr. Dann würde ich Herrn Kress die Möglichkeit geben, noch einmal kurz die eindrucksvolle Diskussion der letzten 20 Minuten zusammenzufassen. Herr Kress, dann haben wir Secukinumab für heute erledigt. Herr Dr. Kress, bitte schön.

Herr Dr. Kress (Novartis): Danke schön. Die vorgelegte PREVENT-Studie ist nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Das haben wir in den letzten Minuten besprochen. Wir haben auch deutlich gemacht, wo immer es möglich ist, führen wir Studien durch, die den Anforderungen der Nutzenbewertung entsprechen. Hier hat es leider nicht geklappt. Folglich können wir in diesem Fall auch keinen Zusatznutzen beanspruchen. Dennoch glaube ich, dass Secukinumab eine wichtige neue Alternative, wie gerade von den ärztlichen Fachleuten berichtet wurde, zur Behandlung der nicht-röntgenologischen axialen Spondyloarthritis darstellt. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Kress. Herzlichen Dank auch an die klinischen Experten, die uns zur Verfügung gestanden haben. Damit ist diese Anhörung beendet. Wir werden selbstverständlich zu wägen haben, was hier besprochen worden ist. Danke, dass Sie dabei waren und mit uns diskutiert und Fragen beantwortet haben. Wir unterbrechen die Sitzung bis 13 Uhr, dann geht es mit der nächsten Anhörung weiter. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 12:31 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: Secukinumab

Stand: Mai 2019

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

Secukinumab

[aktive axiale Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<i>nicht angezeigt</i>
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vor.
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Secukinumab	
Biologika	
Etanercept L04AB01 Enbrel®	<p><i>Nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis</i> Behandlung Erwachsener mit schwerer nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, mit objektiven, durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/ oder Magnetresonanztomographie (MRT) nachgewiesenen Anzeichen einer Entzündung, die unzureichend auf eine Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSARs) angesprochen haben. [Stand: 04/2016]</p>
Adalimumab L04AB04 Humira®	<p><i>Axiale Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS</i> Humira ist indiziert zur Behandlung der schweren axialen Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS, aber mit objektiven Anzeichen der Entzündung durch erhöhtes CRP und/oder MRT, bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf nicht steroidale Antirheumatika angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber diesen vorliegt. [Stand: 12/2016]</p>
Golimumab L04AB06 Simponi®	<p><i>Nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis (nr-axSpA)</i> Simponi ist indiziert zur Behandlung Erwachsener mit schwerer, aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven, durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Magnetresonanztomographie (MRT) nachgewiesenen Anzeichen einer Entzündung, die unzureichend auf eine Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSARs) angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber solchen Substanzen besteht. [Stand: 02/2017]</p>
Certolizumab Pegol L04AB05. Cimzia®	<p><i>Axiale Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS</i> Erwachsene mit schwerer, aktiver axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS, aber mit objektiven Anzeichen der Entzündung, festgestellt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder mittels Magnetresonanztomographie (MRT), die ungenügend auf NSAIDs angesprochen haben oder die eine Intoleranz gegenüber NSAIDs besitzen. [Stand: 01/2017]</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Glukokortikoide

Prednisolon H02AB06 generisch	<ul style="list-style-type: none"> • andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) nicht angewandt werden können: <ul style="list-style-type: none"> – Spondarthritiden (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke (DS b, c), Arthritis psoriatica (DS c, d), enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität (DS a) (Prednisolon acis FI, Stand 05/2014)
Prednison H02AB07 generisch	Andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) nicht angewandt werden können: <ul style="list-style-type: none"> – Spondarthritiden (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke (DS b, c), Arthritis psoriatica (DS c, d), enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität (DS a) (Prednison acis FI, Stand 05/2014)
Triamcinolon H02AB08 Volon®	Andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) nicht angewandt werden können: <ul style="list-style-type: none"> Spondarthritiden (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke, Arthritis psoriatica, enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität);

Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAID/ NSAR) z. B.

Indometacin M01AB01 generisch	<ul style="list-style-type: none"> – Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und anderen entzündlich-rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen (Indomet-ratiopharm®, FI, Stand 05/2013)
Ibuprofen M01AE01 generisch	Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei <ul style="list-style-type: none"> – akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall) – chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthrititis) – Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und anderen entzündlich-rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen (Ibuprofen AbZ, FI, Stand 01/2014)
Naproxen M01AE02 generisch	Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei <ul style="list-style-type: none"> – akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall); – chronischen Arthritiden, insbesondere rheumatoider Arthritis/chronischer Polyarthrititis; – Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und anderen entzündlich-rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen; (Naproxen acis.FI, Stand 08/2014)
Acemetacin M01AB11	Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei <ul style="list-style-type: none"> – akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall), – chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthrititis),

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

generisch	– Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und anderen entzündlich-rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen, (Acemetacin Heumann, FI, Stand 04/2015)
-----------	---

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: 2019-B-044 (Secukinumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 28. Februar 2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	6
3.2 Cochrane Reviews	7
3.3 Systematische Reviews.....	7
3.4 Leitlinien.....	13
3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	33
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	35
Referenzen	36
Anhang	38

Abkürzungsverzeichnis

AGREE	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation
AS	Ankylosierende Spondylitis
ASAS20	Ankylosing Spondylitis Assessment Study group response criteria 20
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
axSpA	Axiale Spondyloarthritis
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BSR	British Society for Rheumatology
CI	Konfidenzintervall
CoI	Conflict of Interest
CRP	C-reaktives Protein
DMARD	Disease Modifying Antirheumatic Drugs
ETN	Etanercept
EULAR	European League against Rheumatism
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IBD	Inflammatory Bowel Disease
IL	Interleukin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MRI/MRT	Magnetic Resonance Imaging / Magnetresonanztomographie
MTX	Methotrexat
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence

nr-axSpA	Nonradiographic axSpA
NSAID	Nichtsteroidale Antirheumatika
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
OR	Odds Ratio
PICO	Population Intervention Comparator Outcome
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RR	Relatives Risiko
SAARD	slow-acting antirheumatic drugs
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SR	Systematischer Review
TNF	Tumornekrosefaktor
TRIP	Turn Research into Practice Database
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	World Health Organization

1 Indikation

zur Behandlung der aktiven nicht-radiografischen axialen Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen der Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *axialer Spondyloarthritis* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 06.09.2018 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, 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 599 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 15 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2016 [3].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 02. Juni 2016 - Secukinumab

Anwendungsgebiet

Ankylosierende Spondylitis (AS; Morbus Bechterew):

Secukinumab (Cosentyx®) ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

3.2 Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden.

3.3 Systematische Reviews

Ungprasert P et al., 2017 [11].

Indirect comparisons of the efficacy of biological agents in patients with active ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

To compare the efficacy of certolizumab and non-TNF inhibitor biologic agents to older TNF inhibitors in patients who are biologic agent-naïve using indirect comparison technique

Methodik

Population:

- patients with active AS who have failed or could not tolerate NSAIDs therapy

Intervention:

- certolizumab and non-TNF inhibitor biologic agents

Komparator:

- TNF inhibitors, placebo

Endpunkt:

- Ankylosing Spondylitis Assessment Study group response criteria 20 (ASAS20)

Recherche/Suchzeitraum:

- Ovid Medline, Ovid CENTRAL, and Ovid EMBASE database from inception to January 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Risk of bias for individual study was evaluated in six domains including random sequence generation, allocation concealment, blinding of participants and personnel, blinding of outcome assessment, incomplete outcome data, and selective reporting.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 30 trials, 14 trials of older TNF inhibitors (2321 patients), two trials of secukinumab (405 patients), one trial of certolizumab (142 patients), and one trial of tofacitinib (103 patients).

Charakteristika der Population:

- Baseline characteristics of participants were similar across these trials with similar female-to-male ratio, average age, and baseline disease activity as reflected by similar Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI). All studies used modified New York criteria to classify participants with AS. The definitions of active AS were consistent across

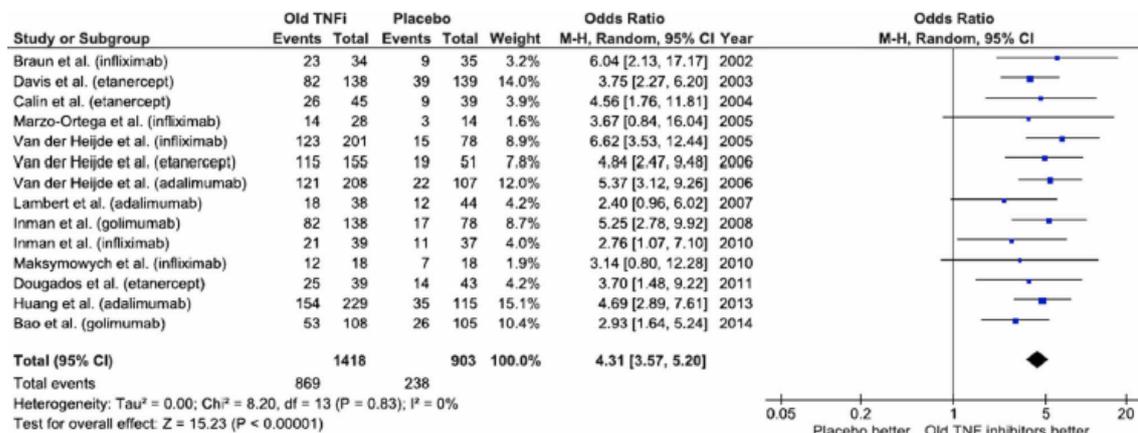
studies (i.e., BASDAI ≥ 4 and spinal pain VAS ≥ 3 or 4). All studies allowed concomitant use of stable dose of NSAIDs, DMARDs, and steroid at the dose of not more than 10 mg daily of prednisone or equivalent. Nonetheless, the duration of disease varied considerably across the studies, ranging from 1.5 to 18.7 years.

Qualität der Studien:

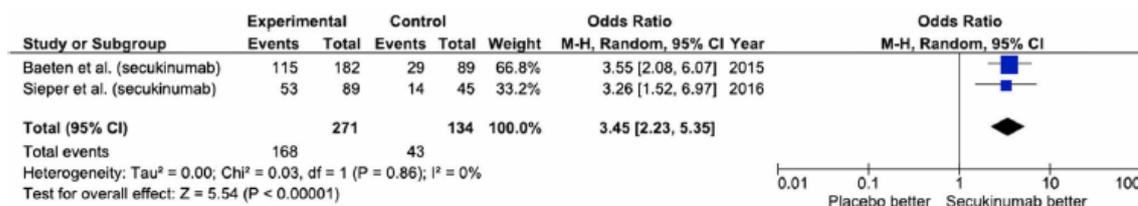
- Risk of bias for individual study was low except for unclear risk of selection bias as most studies did not report the process of randomization in detail (Abbildung 1 im Anhang)

Studienergebnisse:

- 14 trials of older TNF inhibitors were pooled together. The pooled OR of achieving ASAS20 response among older TNF inhibitor-treated patients compared with placebo-treated patients was 4.31 (95% CI, 3.57–5.20). The statistical heterogeneity was low with I² of 0%.



- Two trials of secukinumab were pooled together. The pooled OR of achieving ASAS20 response among secukinumab-treated patients compared with placebo-treated patients was 3.45 (95% CI, 2.23–5.35). The statistical heterogeneity was low with I² of 0%.



- Indirect comparison: The four treatments (certolizumab, tofacitinib, older TNF inhibitors and secukinumab) were then compared to each other using placebo as the common comparator. There was no significant difference in any comparisons.

Table 2 Indirect comparison between four treatments

Indirect comparison (ASAS20 response)	OR (95% CI)	p value
All older anti-TNF/certolizumab	1.84 (0.86–3.94)	0.12
All older anti-TNF/tofacitinib	1.47 (0.64–3.34)	0.36
All older anti-TNF/secukinumab	1.25 (0.78–2.01)	0.35
Secukinumab/certolizumab	1.47 (0.63–3.43)	0.37
Secukinumab/tofacitinib	1.17 (0.47–2.92)	0.74
Tofacitinib/certolizumab	1.26 (0.42–3.73)	0.68

ASAS Ankylosing Spondylitis Assessment Study, OR odds ratio, CI confidence interval, TNF tumor necrosis factor

Anmerkung/Fazit der Autoren

Older TNF inhibitors, secukinumab, certolizumab, and tofacitinib were compared and their likelihood of achieving ASAS20 response was not significantly different from each other. Thus, from an efficacy standpoint, any one of them could be used as the first line therapy following NSAIDs failure. In conclusion, the current meta-analysis demonstrated that the odds of achieving an ASAS20 response in patients with AS who did not have an adequate response to, or could not tolerate, NSAIDs were not significantly different between older TNF inhibitors, secukinumab, certolizumab, and tofacitinib. However, the interpretation of the results was limited by the small number of included RCTs. Head-to-head RCTs are still required to establish the comparative efficacy.

Kommentare zum Review

Alle Studien erlauben einen begleitenden Einsatz einer konstanten Dosis NSAIDs, DMARDs und Steroiden (nicht höher als 10mg Prednison oder ähnliche). Tofacitinib besitzt in dieser Indikation keine Zulassung

Chen C et al., 2016 [1].

Comparative Effectiveness of Biologic Therapy Regimens for Ankylosing Spondylitis

Fragestellung

The aim of our study was to assess the comparative efficacy of all available biologic therapy regimens in adults with AS using the technique of network metaanalysis and thus provide meaningful information in the hope of establishing the optimal treatment regimen for the treatment of AS.

Methodik

Population:

- participants aged 18 years or older who had AS defined by 1984 modified New York criteria and had responded inadequately to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)

Intervention:

- all available biologic agents for AS at present such as anti-TNF-a agent, anti-IL-23 or anti-IL-17 or anti-IL-6 agents or placebo

Komparator:

- Placebo

Endpunkt:

- Proportion of patients achieving 20% improvement in the ASAS Response Criteria (ASAS20) at week 12 or 14

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Medline, Embase, Cochrane library, and ClinicalTrials.gov
- Up to June 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's Tool for Assessing Risk of Bias
- To appraise the quality of evidences of current direct and network meta-analysis for the primary outcome, we adopted the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) method

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 14 RCTs (13 published, 1 study protocol) (s. Anhang Abbildung 3)

Charakteristika der Population:

- 2672 active AS patients in 14 trials received biologic therapies or placebo
- In general, patients were similar in terms of baseline data such as age, sex, HLA-B27-positive proportion, duration of AS, concomitant drugs, CRP, and BASDAI.
- DMARDs and NSAIDs were permitted to continue in most studies.

Qualität der Studien:

- In general, the studies were considered to be at low risk of bias (s. Anhang Abbildung 2)

Studienergebnisse:

- Two types of meta-analysis were conducted: direct pairwise meta-analyses and random-effect Bayesian network meta-analyses using Markov chain Monte Carlo methods with Aggregate Data Drug Information System (s. Anhang Abbildung 4)
- Compared with placebo, most biologic therapies were associated with significantly higher proportions of patients achieved ASAS20, ASAS40, ASAS5/ 6, ASAS partial remission and BASDAI50, except for secukinumab and tocilizumab. Head-to-head trials, etanercept 50mg QW was comparable to infliximab 5 mg, the effects of etanercept 50 mg QW were substantially equal to that of etanercept 50mg BIW. Direct pairwise meta-analyses were highly heterogeneous in general for all outcomes assessed.
- Network meta-analysis on ASAS20: On comparative effectiveness of all biologic interventions of network meta-analysis, only infliximab 5mg was seen to be superior to tocilizumab (OR, 4.81; 95% CrI, 1.43–17.04). No significant superiority was found among the other regimens. On comparative effectiveness of all biologic interventions of Bayesian network metaanalysis for all the secondary outcomes, no regimen was significantly superior to others, with high degree of imprecision.

Abbildung: Quality of evidence for direct and network metaanalysis for the primary outcome by GRADE

Biologic Therapy Regimen	ASAS20		Quality of Evidence	
	Direct	Network	Direct	Network
Compare to Placebo				
Adalimumab	2.80 (1.42–5.51)	4.41 (2.65–7.09)	LOW	MODERATE
Etanercept 25 mg BIW	2.09 (1.68–2.60)	3.96 (2.45–6.66)	HIGH	MODERATE
Etanercept 50 mg BIW	NA	3.20 (0.95–11.96)	NA	LOW
Etanercept 50 mg QW	1.99 (1.38–2.88)	4.38 (2.28–8.72)	HIGH	LOW
Golimumab 50 mg	2.73 (1.75–4.24)	3.81 (2.81–6.99)	HIGH	MODERATE
Golimumab 100 mg	2.75 (1.77–4.28)	4.31 (2.17–9.68)	HIGH	MODERATE
Infliximab 3 mg	1.81 (1.02–3.22)	2.58 (0.94–8.88)	HIGH	MODERATE
Infliximab 5 mg	3.23 (2.03–5.16)	7.36 (3.57–16.45)	HIGH	MODERATE
Secukinumab	2.35 (0.37–15.09)	3.34 (0.47–106.63)	MODERATE	VERY LOW
Tocilizumab	1.36 (0.77–2.40)	1.51 (0.51–4.23)	HIGH	MODERATE
Compare to Tocilizumab				
Adalimumab	NA	3.03 (0.92–9.06)	NA	LOW
Etanercept 25 mg BIW	NA	2.64 (0.85–9.92)	NA	LOW
Etanercept 50 mg BIW	NA	2.21 (0.44–10.81)	NA	VERY LOW
Etanercept 50 mg QW	NA	2.91 (0.86–12.68)	NA	VERY LOW
Golimumab 50 mg	NA	2.56 (0.78–7.80)	NA	LOW
Golimumab 100 mg	NA	3.04 (0.82–9.92)	NA	LOW
Infliximab 3 mg	NA	1.62 (0.42–7.93)	NA	LOW
Infliximab 5 mg	NA	4.81 (1.43–17.04)	NA	VERY LOW
Secukinumab	NA	2.15 (0.22–80.94)	NA	VERY LOW
Compare to Secukinumab				
Adalimumab	NA	1.42 (0.04–10.23)	NA	VERY LOW
Etanercept 25 mg BIW	NA	1.22 (0.03–9.17)	NA	LOW
Etanercept 50 mg BIW	NA	0.98 (0.02–10.73)	NA	VERY LOW
Etanercept 50 mg QW	NA	1.34 (0.04–10.58)	NA	VERY LOW
Golimumab 50 mg	NA	1.19 (0.03–8.94)	NA	LOW
Golimumab 100 mg	NA	1.45 (0.03–11.98)	NA	VERY LOW
Infliximab 3 mg	NA	0.85 (0.02–8.02)	NA	LOW
Infliximab 5 mg	NA	2.45 (0.07–18.41)	NA	VERY LOW
Compare to Infliximab 5 mg				
Adalimumab	NA	0.61 (0.23–1.42)	NA	LOW
Etanercept 25 mg BIW	NA	0.55 (0.22–1.19)	NA	LOW
Etanercept 50 mg BIW	NA	0.48 (0.11–1.74)	NA	LOW
Etanercept 50 mg QW	0.79 (0.54–1.16)	0.60 (0.24–1.36)	MODERATE	MODERATE
Golimumab 50 mg	NA	0.54 (0.20–1.28)	NA	LOW
Golimumab 100 mg	NA	0.61 (0.20–1.61)	NA	LOW
Infliximab 3 mg	NA	0.34 (0.10–1.40)	NA	LOW
Compare to Infliximab 3 mg				
Adalimumab	NA	1.73 (0.45–5.09)	NA	LOW
Etanercept 25 mg BIW	NA	1.56 (0.42–4.65)	NA	LOW
Etanercept 50 mg BIW	NA	1.27 (0.22–6.40)	NA	LOW
Etanercept 50 mg QW	NA	1.72 (0.43–5.67)	NA	LOW
Golimumab 50 mg	NA	1.54 (0.39–4.72)	NA	LOW
Golimumab 100 mg	NA	1.76 (0.40–5.90)	NA	LOW
Compare to Golimumab 100 mg				
Adalimumab	NA	1.03 (0.39–2.36)	NA	LOW
Etanercept 25 mg BIW	NA	0.92 (0.34–2.17)	NA	LOW
Etanercept 50 mg BIW	NA	0.77 (0.18–3.19)	NA	LOW
Etanercept 50 mg QW	NA	1.02 (0.33–2.74)	NA	LOW
Golimumab 50 mg	NA	0.89 (0.43–1.77)	NA	MODERATE
Compare to Golimumab 50 mg				
Adalimumab	NA	1.13 (0.52–2.35)	NA	LOW
Etanercept 25 mg BIW	NA	1.00 (0.46–2.24)	NA	LOW
Etanercept 50 mg BIW	NA	0.80 (0.22–3.48)	NA	LOW
Etanercept 50 mg QW	NA	1.10 (0.45–2.74)	NA	LOW
Compare to Etanercept 50mg QW				
Adalimumab	NA	1.03 (0.43–2.26)	NA	LOW
Etanercept 25 mg BIW	NA	0.89 (0.47–1.76)	NA	MODERATE
Etanercept 50 mg BIW	0.94 (0.74–1.19)	0.75 (0.27–2.13)	HIGH	MODERATE
Compare to Etanercept 50 mg BIW				
Adalimumab	NA	1.38 (0.33–4.86)	NA	LOW
Etanercept 25 mg BIW	NA	1.18 (0.34–4.15)	NA	LOW
Compare to Etanercept 25 mg BIW				
Adalimumab	NA	1.14 (0.53–2.16)	NA	LOW

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our analysis shows that except for the finding that infliximab 5mg was superior to tocilizumab, no differences between biologic therapies in the treatment of AS could be found. Infliximab 5

mg/kg may be a better biologic therapy regimen for AS, but this interpretation should be accepted very cautiously. Secukinumab also appears promising, though additional data is warranted.

Kommentare zum Review

Die Weiterbehandlung mit DMARDs und NSAIDs war in den meisten Studien erlaubt.

Bei Tocilizumab handelt es sich um ein nicht in dieser Indikation zugelassenes Arzneimittel.

3.4 Leitlinien

Wendling D et al., 2018 [15].

French Society for Rheumatology (SFR)

2018 update of French Society for Rheumatology (SFR) recommendations about the everyday management of patients with spondyloarthritis

Leitlinienorganisation/Fragestellung

To develop practice guidelines for the everyday management of patients with spondyloarthritis (including psoriatic arthritis), by updating previous national and international recommendations, based on a review of recently published data.

Die Leitlinie umfasst Patienten mit Spondyloarthritis; daher werden nur Empfehlungen zur Indikation axSpA extrahiert.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Update und Adaption der 2013 SFR Empfehlungen
- Einhaltung der Standards aus AGREE II und dem empfohlenen Vorgehen der EULAR
- Einsetzen einer Task-Force bestehend aus Rheumatologen mit Expertise in der Indikation SpA. Identifikation von neuen Themen und Aktualisierungsbedarf. Entwurf und Umformulierung von Empfehlungen bei einem persönlichen Meeting auf Basis der identifizierten Literatur und der Diskussionen der Expertengruppe.
- Empfehlungen wurden akzeptiert, falls zwei-drittel der Experten diesen zustimmten
- Empfehlungen sind mit Literaturstellen verknüpft

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed-Medline, Cochrane, and Embase databases
- Reference lists of selected articles and proceedings of EULAR and ACR meetings were searched manually
- Update: Articles published between June 17, 2013, and May 1, 2017. In addition.

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 randomized controlled trials or at least one randomized controlled trial);
- B: guideline based on level 2 evidence (at least one nonrandomized controlled trial or quasi-experimental 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.

Sonstige methodische Hinweise

- Die Angaben zum LoE und GoR sind nicht eindeutig voneinander zu trennen.

Empfehlungen (Grade and Level of agreement)

Empfehlung 8 Analgesics can be use in the event of residual pain despite the use of other treatments (D; 9,58)

Empfehlung 9. In most patients, systemic glucocorticoid therapy is not warranted, particularly for treating axial manifestations (D, B; 9,58)

No recent controlled studies support a beneficial effect of systemic glucocorticoid therapy on the axial manifestations of SpA.

Empfehlung 10. Conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (csDMARDs including methotrexate, leflunomide, and sulfasalazine) should be considered in patients with peripheral arthritis unresponsive to symptomatic therapy but are not indicated in those with isolated axial or enthesal manifestations (A; 9,41)

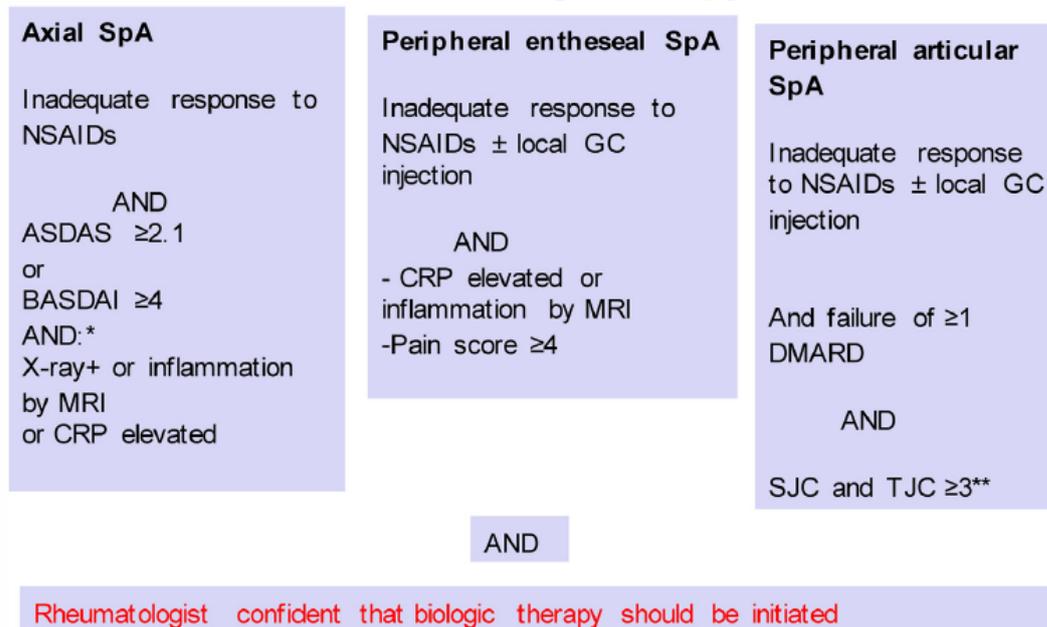
In axialSpA, csDMARDs have not been proven effective.

Empfehlung 11. In patients with active axial SpA despite NSAID therapy, the use of biologics (antagonists to TNFalpha or IL-17) should be considered (Fig. 1). TNFalpha antagonists are usually chosen. In non radiographic axial SpA with no evidence of inflammation by laboratory tests or MRI, biologics are not indicated, except in highly selected patients (A; 9,41)

In axial SpA, TNFalpha antagonists [42,43] and the first biosimilars (ofinliximab and etanercept) [44] have been unequivocally proven effective versus a placebo in improving various facets of the disease. Predictors of a response in radiographic and nonradiographic axialSpA have been identified. There is no evidence that one TNFalpha antagonist is superior over the others in improving the axial, peripheral, and/or enthesal manifestations of SpA, although no head-to-head comparisons are available. Thus, there is no hierarchy of TNFalpha antagonists. The extra-rheumatic manifestations (IBD, uveitis) may affect TNFalpha antagonist selection. Thus, etanercept has not been proven effective on uveitis or IBD. In the MEASURE 1 et 2 trials, [45–48], targeting IL-17A with secukinumab was superior over a placebo in patients with ankylosing spondylitis (radiographic axialSpA) who were naive to biologics or had failed TNFalpha antagonist therapy. Head-to-head comparisons with TNFalpha antagonists are not yet available. Given the longer follow-up and greater experience with TNFalpha antagonists, these drugs are usually the first biologics chosen in patients with SpA, in compliance with recommendations by the French transparency committee. Secukinumab has not been proven effective on IBD and is currently indicated only in radio-graphic forms of axial SpA.

No evidence exists to date that routinely adding a conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug (csDMARD) to a biologic used to treat axial SpA is beneficial. The therapeutic effects should be evaluated after at least 3 months, using validated tools. A change of treatment should be considered when no significant improvement is apparent after 3 months. When the 6-month goal of clinical remission or low disease activity is not achieved, the treatment must be changed.

Indication of biologic therapy



*except in selected patients

** or less if hip arthritis or arthritis refractory to local GC injections or radiographic progression

Empfehlung 13. When the first biologic fails due to lack of effectiveness or poor tolerance, after an analysis of the reasons of the failure, treatment with a second biologic can be considered (A; 9,66)

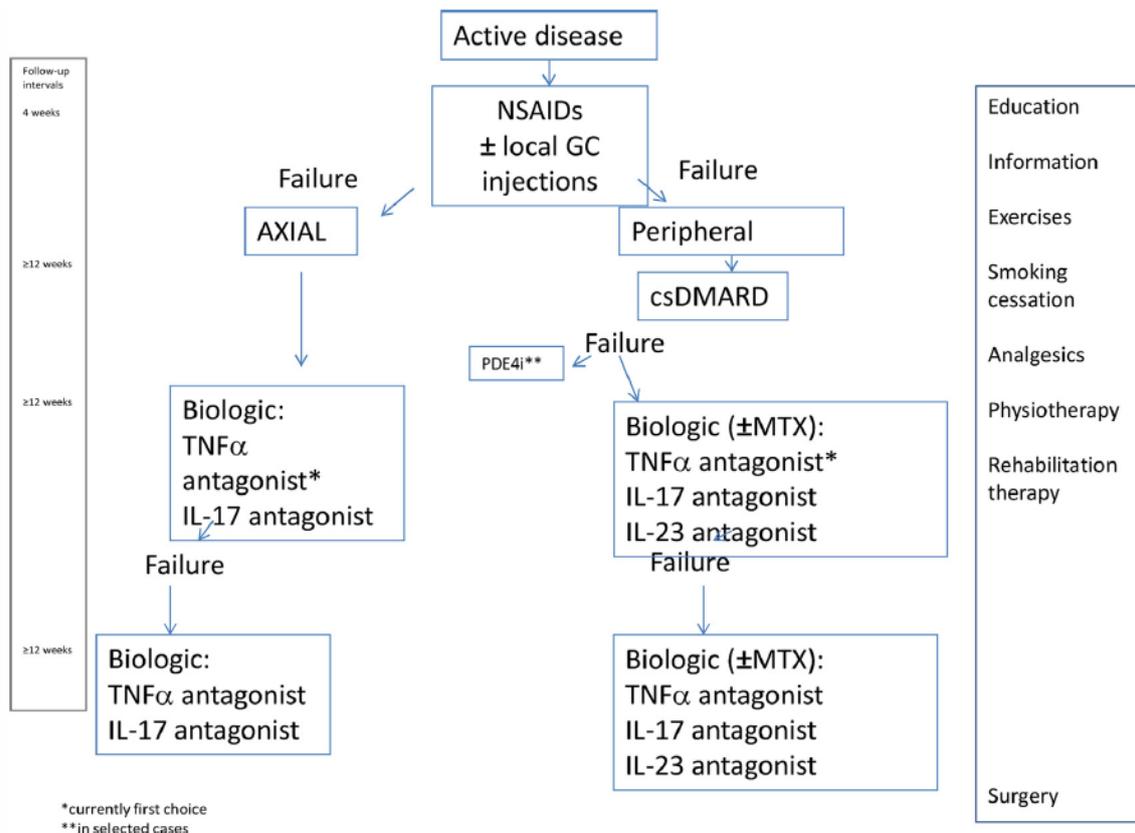
Lack of effectiveness is defined as either failure to achieve the predefined treatment goal (remission or low disease activity, as assessed using validated tools, i.e., the ASDAS, DAPSA, or MDA) or failure to achieve a treatment response (defined in axial SpA as a ≥ 1.1 ASDAS decrease and $\geq 2/10$ BASDAI decrease), while taking all the facets of the disease into account and after 3 to 6 months. In the event of primary or secondary lack of effectiveness of a TNFalpha antagonist, increasing the dosage has not been proven beneficial to date [64]. The switch to a different biologic may be toward a drug of a different class (e.g., TNFalpha antagonist to IL-17 antagonist) or toward a different TNFalpha antagonist. Switching has produced useful results [65].

Empfehlung 14. In patients with a disease remission or low level of activity sustained for at least 6 months during biologic therapy, a gradual increase in the dosing interval or decrease in the drug dosage can be considered (B; 9,75)

The available data suggest that deescalating TNFalpha antagonist therapy is usually feasible in the event of sustained control of disease activity [69]. In most cases, the dosing interval is increased slowly and gradually, because the formulations needed for dosage adjustments are not available for all drugs and, more importantly, because fewer doses translate into a lessened burden on the patient. Abruptly discontinuing the treatment is virtually always followed by a relapse in the short or medium term. Symptom relapses during an attempt to decrease the dosing intervals are easily controlled in most cases by returning to the previous dosing schedule.

No proof exists to date that a similar treatment intensity reduction method is appropriate with biologics other than TNFalpha antagonists.

Abbildung: General outline of the treatment strategy for spondyloarthritis



Referenzen

- [42] van der Heijde D, Breban M, Halter D, et al. Maintenance of improvement in spinal mobility, physical function and quality of life in patients with ankylosing spondylitis after 5 years in a clinical trial of adalimumab. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:1210–9.
- [43] Inman RD, Baraliakos X, Hermann KA, et al. Serum biomarkers and changes in clinical/MRI evidence of golimumab-treated patients with ankylosing spondylitis: results of the randomized, placebo-controlled GO-RAISE study. *Arthritis Res Ther* 2016;18:304.
- [44] Park W, Hrycaj P, Jeka S, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1605–12.
- [45] Baeten D, Sieper J, Braun J, et al. Measure 1 study group; measure 2 Study group. Secukinumab, an interleukin-17A inhibitor, in ankylosing spondylitis. *N Engl J Med* 2015;373:2534–48.
- [46] Marzo-Ortega H, Sieper J, Kivitz A, et al. Measure 2 Study group. Secukinumab and sustained improvement in signs and symptoms of patients with active ankylosing spondylitis through two years: results from a phase III study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017;69:1020–9.
- [47] Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, et al. Measure 1 study group. Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomised phase III MEASURE 1 study. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1070–7.
- [48] Sieper J, Deodhar A, Marzo-Ortega H, et al. Measure 2 Study group. Secukinumab efficacy in anti-TNF-naive and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the Measure 2 Study group. *Ann Rheum Dis* 2017;76:571–92.
- [64] Prati C, Claudepierre P, Goupille P, et al. TNF α antagonist therapy in axial spondyloarthritis: can we do better? *Joint Bone Spine* 2016;83:247–9.
- [65] Deodhar A, Yu D. Switching tumor necrosis factor inhibitors in the treatment of axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2017;47:343–50.
- [69] Závada J, Uher M, Sisol K, et al. A tailored approach to reduce dose of anti-TNF drugs may be equally effective, but substantially less costly than standard dosing in patients with ankylosing spondylitis over 1 year: a propensity score-matched cohort study. *Ann Rheum Dis* 2016;75:96–102.

Van der Heijde D et al., 2017 [13].

European League Against Rheumatism (EULAR), Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS)

2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis

Siehe auch:

Van der Heijde D et al., 2015 [12]; Separino A et al., 2017 [9]; Regel A et al., 2015 [8];

Fragestellung

The 2016 ASAS-EULAR recommendations provide up-to-date guidance on the management of patients with axSpA. One aim of this update was to aggregate the existing ASAS-EULAR management recommendations of AS and the ASAS recommendations for the management of axSpA with TNFi into one set of recommendations.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Update der Leitlinie von 2006 und 2010
- International, multidisciplinary expert group: When discussing the update of the recommendations, the evidence collected in the previous SRs was also taken into consideration. It was decided that recommendations could only be updated if there was new evidence available that justified such an update according to the task force.
- Durchführung mittels Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II (AGREE II)
- The evidence collected was presented in summary of findings (SoF) tables and included judgements about risk of bias (Cochrane Risk of Bias Tool), which was determined for every study

Recherche/Suchzeitraum:

- system. Literturrecherche (SLR) für nicht-pharmakolog. und nicht biolog-pharmakolog. Behandlungen und für DMARDs (Separino A et al., 2017 [9]; Regel A et al., 2015 [8])
- focused on the studies published after the locking date of the SLRs for the previous update, that is, 2009;
- Angaben Guideline-Update 2010: PubMed, Embase and Cochrane databases for the time period 1 January 2005 to 1 December 2009

LoE

Table 1 Categories of evidence⁹

Category	Evidence
1A	From meta-analysis of randomised controlled trials
1B	From at least one randomised controlled trial
2A	From at least one controlled study without randomisation
2B	From at least one type of quasi-experimental study
3	From descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies or case-control studies
4	From expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities

- gemäß Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence

GoR

Table 2 Strength of recommendations

Strength	Directly based on
A	Category I evidence
B	Category II evidence or extrapolated recommendations from category I evidence
C	Category III evidence or extrapolated recommendation from category I or II evidence
D	Category IV evidence or extrapolated recommendation from category II or III evidence

Sonstige methodische Hinweise

- Empfehlungen sind nicht explizit mit Literaturstellen verknüpft

Empfehlungen (Behandlungsalgorithmus siehe Anhang Abbildung 5)

Recommendations				
1	The treatment of patients with axSpA should be individualised according to the current signs and symptoms of the disease (axial, peripheral, extra-articular manifestations) and the patient characteristics including comorbidities and psychosocial factors	5	D	9.7 (0.65) 100% ≥8
2	Disease monitoring of patients with axSpA should include patient-reported outcomes, clinical findings, laboratory tests and imaging, all with the appropriate instruments and relevant to the clinical presentation. The frequency of monitoring should be decided on an individual basis depending on symptoms, severity and treatment	5	D	9.6 (0.78) 100% ≥8
3	Treatment should be guided according to a predefined treatment target	5	D	8.9 (1.45) 93% ≥8
4	Patients should be educated* about axSpA and encouraged to exercise* on a regular basis and stop smoking‡; physical therapy† should be considered	2* 5‡ 1a†	B* D‡ A†	9.6 (0.78) 100% ≥8
5	Patients suffering from pain and stiffness should use an NSAID as first-line drug treatment up to the maximum dose, taking risks and benefits into account. For patients who respond well to NSAIDs continuous use is preferred if symptomatic otherwise	1a	A	9.4 (0.94) 100% ≥8
6	Analgesics, such as paracetamol and opioid-(like) drugs, might be considered for residual pain after previously recommended treatments have failed, are contraindicated, and/or poorly tolerated	5	D	8.8 (0.94) 100% ≥8
7	Glucocorticoid injections* directed to the local site of musculoskeletal inflammation may be considered. Patients with axial disease should not receive long-term treatment with systemic glucocorticoids‡	2* 5‡	B* D‡	9.4 (0.78) 100% ≥8
8	Patients with purely axial disease should normally not be treated with csDMARDs§; sulfasalazine† may be considered in patients with peripheral arthritis	1a†	A	9.2 (0.78) 100% ≥8
9	bdMARDs should be considered in patients with persistently high disease activity despite conventional treatments (figure 1); current practice is to start with TNFi therapy	1a (TNFi); 1b (IL-17i)	A	9.6 (1.09) 93% ≥8
10	If TNFi therapy fails, switching to another TNFi* or IL-17i** therapy should be considered	2* 1b**	B* A**	9.6 (0.95) 97% ≥8
11	If a patient is in sustained remission, tapering of a bdMARD can be considered	2	B	9.1 (1.57) 97% ≥8
12	Total hip arthroplasty should be considered in patients with refractory pain or disability and radiographic evidence of structural damage, independent of age; spinal corrective osteotomy in specialised centres may be considered in patients with severe disabling deformity	4	C	9.4 (0.82) 100% ≥8
13	If a significant change in the course of the disease occurs, causes other than inflammation, such as a spinal fracture, should be considered and appropriate evaluation, including imaging, should be performed	5	D	9.9 (0.31) 97% ≥8

§1a (sulfasalazine; methotrexate); 1b (leflunomide); 4 other csDMARDs.

axSpA, axial spondyloarthritis; bdMARD, biological disease-modifying antirheumatic drug; csDMARD, conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug; GoR, grade of recommendation; IL-17i, interleukin-17 inhibitor; LoA, level of agreement; LoE, level of evidence; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; TNFi, tumour necrosis factor inhibitor.

Recommendation 1: The treatment of patients with axSpA should be individualised according to the current signs and symptoms of the disease (axial, peripheral, extra-articular manifestations) and the patient characteristics including comorbidities and psychosocial factors. (LoE 5 und GoR: D)

Recommendation 5: Patients suffering from pain and stiffness should use an NSAID as first-line drug treatment up to the maximum dose, taking risks and benefits into account. For patients

who respond well to NSAIDs continuous use is preferred if symptomatic otherwise (LoE 1a; GoR: A)

- Important consideration however needs to be given to the potential side effects of NSAIDs, especially when administered chronically. NSAIDs should therefore only be prescribed if patients are symptomatic. (68-70)

Recommendation 6: Analgesics, such as paracetamol and opioid-(like) drugs, might be considered for residual pain after previously recommended treatments have failed, are contraindicated and/or poorly tolerated. (LoE 5; GoR: D)

Recommendation 7: Glucocorticoid injections* directed to the local site of musculoskeletal inflammation may be considered. Patients with axial disease should not receive long-term treatment with systemic glucocorticoids+. (LoE 2*, 5+; GoR B*, D+)

New data now have suggested that short-term high dose of glucocorticoids (50 mg/day) may have a very modest effect on signs and symptoms in patients with axial disease. (79) However, the task force still had the conviction that patients with axial disease should not be treated long-term with systemic glucocorticoids irrespective of the dose.

Recommendation 8: Patients with purely axial disease should normally not be treated with csDMARDs; sulfasalazine+ may be considered in patients with peripheral arthritis. (LoE 1a+; GoR A)

In principle, the task force was of the opinion that patients with purely axial disease should not be treated with csDMARDs. While there is evidence that sulfasalazine, MTX and leflunomide are not efficacious for axial symptoms, there may be exceptional situations in which there is no other pharmacological treatment option left for a particular patient for reasons of toxicity, contraindications or costs. (80-82)

Recommendation 9: bDMARDs should be considered in patients with persistently high disease activity despite conventional treatments (figure 1); current practice is to start with TNFi therapy (LoE 1a (TNFi), 1b (IL-17i); GoR A)

bDMARDs (in general and not limited anymore to TNFi therapy) should be considered in patients with persistently high disease activity despite conventional treatments. These conventional treatments obviously include non-pharmacological management as well as NSAIDs. And in patients with (mainly) peripheral symptoms, 'conventional management' may also include a local glucocorticoid injection (if considered appropriate) and normally a treatment with sulfasalazine (in case of peripheral arthritis). This recommendation emphasises that a treatment 'should be considered' and the outcome of this process of consideration is dependent on an evaluation of the risks and benefits to be expected.

TNFi therapy is approved in many countries for patients with radiographic axSpA (AS) without further limitations, and in patients with non-radiographic axSpA only if there is an elevated CRP and/or inflammation on MRI. This means that if a patient with axSpA has radiographic sacroiliitis or when this patient has either an elevated CRP or inflammation on MRI, the patient formally complies with the requirements for bDMARD therapy mentioned in the label of the respective drugs. While not brought up as a limitative factor, the task force was of the opinion that many studies have now suggested that also patients with radiographic axSpA who have an increased CRP have the highest likelihood of treatment success. (83, 84)

Currently, only secukinumab is approved, but several other agents are far in their development. To date, only trial data on IL-17i in radiographic axSpA are available and data in patients with

non-radiographic axSpA are still lacking. So it is obvious that the body of experience with TNFi in axSpA on efficacy, safety and variety of indications greatly outweighs that with IL-17 pathway inhibition, both in terms of volume and time of follow-up. This is why the task force has decided to recommend TNFi as the first bDMARD, use the wording 'current practice' to justify that choice and implicitly give endorsement to this practice. [...] The choice is very much dependent on local situations, and general recommendations cannot be made, but given the similar expected safety and efficacy with regard to alleviating musculoskeletal symptoms, cost is potentially an important consideration in making a choice between a boDMARD and a bsDMARD.

Recommendation 10: If TNFi therapy fails, switching to another TNFi* or an anti-IL-17 **therapy should be considered (LoE 2*, 1b**, GoR B*, A**)

With the advent of a second class of bDMARDs available, there is a potential choice after failure of TNFi therapy. Data suggest that a second TNFi (after failure of the first TNFi) can still be efficacious, although the level of efficacy may be lower than with the first TNFi.(102) IL-17i therapy has proven efficacy in patients who had failed a TNFi but this was also less than in TNFi-naïve patients.(26, 27) In patients with a primary nonresponse to the first TNFi, it may be more rational to switch to another class of drugs, that is, an IL-17i. [...] Toxicity to a TNFi may also be a reason to switch directly to an IL-17i. Data proving whether a TNFi is efficacious in patients who have failed IL-17i therapy are still lacking. Therefore, evidence-based guidance cannot be provided, but the task force felt it is reasonable to assume that a TNFi in this situation makes sense.

Empfehlung 11 (LoE 2; GoR B)

If a patient is in sustained remission, tapering of a bDMARD can be considered.

Referenzen

- 26 Baeten D, Sieper J, Braun J, et al. Secukinumab, an interleukin-17a inhibitor, in ankylosing spondylitis. *N Engl J Med* 2015;373:2534–48.
- 27 Sieper J, Deodhar A, Marzo-Ortega H, et al. Secukinumab efficacy in anti-TNF-naïve and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study. *Ann Rheum Dis* 2016. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210023. [Epub ahead of print 31 Aug 2016]
- 68 Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, et al. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1. *Ann Rheum Dis* 2014;73:101–7.
- 69 Bakland G, Gran JT, Nossent JC. Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1921–5.
- 70 Haroon NN, Paterson JM, Li P, et al. Patients with ankylosing spondylitis have increased cardiovascular and cerebrovascular mortality: a population-based study. *Ann Intern Med* 2015;163:409–16.
- 79 Haibel H, Fendler C, Listing J, et al. Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis: results of a double-blind, randomised, placebo-controlled short-term trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73:243–6.
- 80 Chen J, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD004800.
- 81 Chen J, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD004524.
- 82 Haibel H, Brandt HC, Song IH, et al. No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16-week open-label trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66:419–21.
- 83 Arends S, Brouwer E, van der Veer E, et al. Baseline predictors of response and discontinuation of tumor necrosis factor-alpha blocking therapy in ankylosing spondylitis: a prospective longitudinal observational cohort study. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R94.
- 84 Glinborg B, Ostergaard M, Krogh NS, et al. Predictors of treatment response and drug continuation in 842 patients with ankylosing spondylitis treated with anti-tumour necrosis factor: results from 8 years' surveillance in the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2002–8.
- 102 Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, et al. Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register. *Ann Rheum Dis* 2011;70:157–63.

National Institute for Health and Care Excellence, 2017 [6].

NICE

Spondyloarthritis in Over 16s: Diagnosis and Management

Fragestellung

This guideline covers diagnosing and managing spondyloarthritis that is suspected or confirmed in adults who are 16 years or older. It aims to raise awareness of the features of spondyloarthritis and provide clear advice on what action to take when people with signs and symptoms first present in healthcare settings. It also provides advice on the range of treatments available.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Manual für die Entwicklung von NICE Guidelines¹
- The processes and methods are based on internationally accepted criteria of quality, as detailed in the Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II (AGREE II) instrument, and primary methodological research and evaluation undertaken by the NICE teams
- developed by independent and unbiased Committees of experts

Recherche/Suchzeitraum:

- Systematische Literaturrecherche bis November 2015

LoE/GoR

- Nicht angegeben

Sonstige methodische Hinweise

- In Bezug auf die Evidenzgrundlage vergleiche die HTAs von NICE im Kapitel ergänzende Dokumente

1.4 Pharmacological management of spondyloarthritis

NSAIDs

1.4.1 Offer NSAIDs at the lowest effective dose to people with pain associated with axial spondyloarthritis, and think about appropriate clinical assessment, ongoing monitoring of risk factors, and the use of gastroprotective treatment.

1.4.2 If an NSAID taken at the maximum tolerated dose for 2–4 weeks does not provide adequate pain relief, consider switching to another NSAID.

Biological DMARDs – adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis

1.4.3 Adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab and infliximab are recommended, within their marketing authorisations, as options for treating severe active

¹ <https://www.nice.org.uk/process/pmg20/chapter/introduction-and-overview#information-about-this-manual>

ankylosing spondylitis in adults whose disease has responded inadequately to, or who cannot tolerate, NSAIDs.

1.4.4 Adalimumab, certolizumab pegol and etanercept are recommended, within their marketing authorisations, as options for treating severe non-radiographic axial spondyloarthritis in adults whose disease has responded inadequately to, or who cannot tolerate, NSAIDs.

1.4.7 Treatment with another tumour necrosis factor (TNF)-alpha inhibitor is recommended for people who cannot tolerate, or whose disease has not responded to, treatment with the first TNF-alpha inhibitor, or whose disease has stopped responding after an initial response.

Referenz:

Nice 2016. TNFalpha inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis.

Biological DMARDs – secukinumab for the treatment of ankylosing spondylitis

1.4.9 Secukinumab is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating active ankylosing spondylitis in adults whose disease has responded inadequately to conventional therapy (NSAIDs or TNF-alpha inhibitors).

Referenz:

Nice 2016. Secukinumab for active ankylosing spondylitis after treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs or TNF-alpha inhibitors Referenzen aus Leitlinien

Ward MM et al., 2015 [14].

SPARTAN, ACR, SAA

American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis

Fragestellung

Fragestellung: To provide evidence-based recommendations for the treatment of patients with ankylosing spondylitis (AS) and nonradiographic axial spondyloarthritis (SpA).

This project was developed by members of the Spondyloarthritis Research and Treatment Network (SPARTAN), a group of North American rheumatologists with special interest in SpA, in response to a request for proposals from the American College of Rheumatology (ACR) and with support from the Spondylitis Association of America (SAA), a patient advocacy organization

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Interdisziplinäre LL
- guideline development and quality of evidence using the Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) method
- Die den Empfehlungen zugrundeliegenden Studien sind in Anhang der Leitlinie mit ihrer Qualitätsbewertung aufgeführt.
- Ableitung von Empfehlungen aus der Qualität der Evidenz und Effekten nach GRADE
- Anonyme Abstimmung der Empfehlungen beim Meeting der „Voting Group“ bis mindestens 80% der Mitglieder einer Empfehlung zustimmten.

Recherche/Suchzeitraum:

- systematic literature research, search conducted in OVID Medline (1946–2014), PubMed (1966–2014), and the Cochrane Library

LoE

- High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect; quality is rated 4 out of 4, represented as: ⊕⊕⊕⊕
- Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate; quality is rated 3 out of 4, represented as: ⊕⊕⊕○
- Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate; quality is rated 2 out of 4, represented as: ⊕⊕○○
- Very low quality: We are very uncertain about the estimate; quality is rated 1 out of 4, represented as: ⊕○○○

GoR

Table 2. Strength of recommendations in GRADE*

Strength	Interpretation	Implications for clinicians	Implications for policymakers
Strongly in favor	Almost all informed patients would choose to receive the intervention	Should be accepted by most patients to whom it is offered	Should be adopted as policy
Conditionally in favor	Most informed patients would choose the intervention, but a sizable minority would not	Large role for education and shared decision-making	Requires stakeholder engagement and discussion
Conditionally against	Most informed patients would not choose the intervention, but a small minority would	Large role for education and shared decision-making	Requires stakeholder engagement and discussion
Strongly against	Most patients should not receive the intervention	Should not be offered to patients	Should be adopted as policy

* GRADE = Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation.

In adults with active AS despite treatment with NSAIDs

In adults with active AS despite treatment with NSAIDs, we conditionally recommend against treatment with SAARDs (slow-acting antirheumatic drugs) (PICO 7; very low- to moderate-quality evidence, depending on the drug; vote 90% agreement).

We strongly recommend treatment with TNFi over no treatment with TNFi (PICO 6; moderate-quality evidence; vote 80% agreement).

We do not recommend any particular TNFi as the preferred choice, except for patients with concomitant inflammatory bowel disease or recurrent iritis (PICO 5; moderate-quality evidence; conditional recommendation; vote 100% agreement).

In adults with active AS despite treatment with NSAIDs and who have contraindications to TNFi, we conditionally recommend treatment with a SAARD over treatment with a non-TNFi biologic agent (PICO 8; very low to lowquality evidence, depending on the drug; vote 100% agreement).

In adults with active AS despite treatment with the first TNFi used:

We conditionally recommend treatment with a different TNFi over adding a SAARD (PICO 9; very low-quality evidence; vote 100% agreement).

We conditionally recommend treatment with a different TNFi over treatment with a non-TNFi biologic agent (PICO 10; very low-quality evidence; vote 90% agreement).

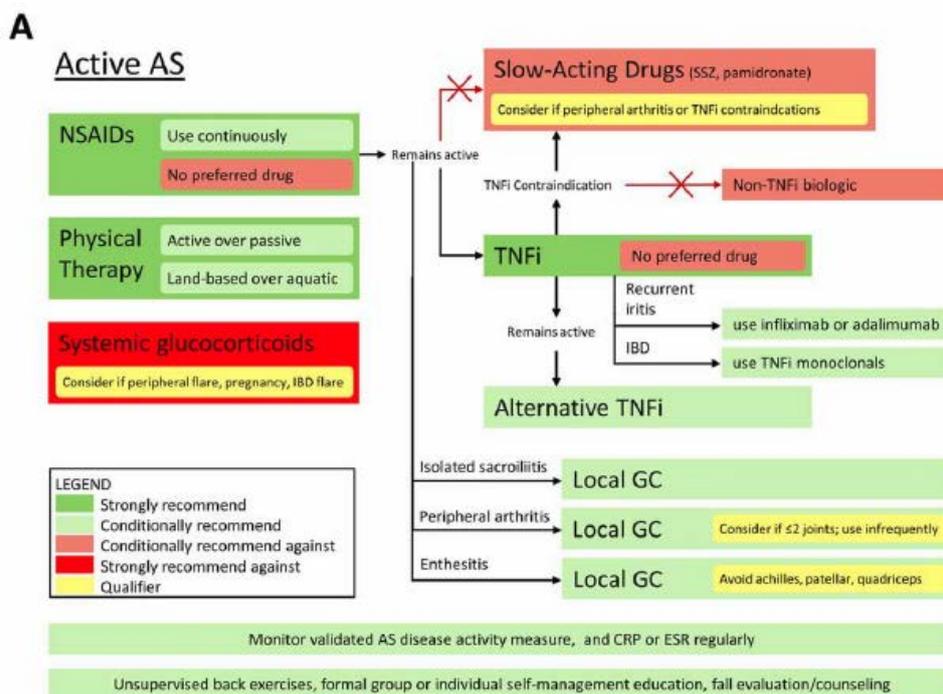
In adults with active AS, we strongly recommend against treatment with systemic glucocorticoids (PICO 4; very low-quality evidence; vote 100% agreement).

Recommendations for the treatment of patients with nonradiographic axial SpA

Because nonradiographic axial SpA has only recently been defined, the literature on treatment of this condition is limited. Therefore, the panel relied on the AS literature as the basis for most recommendations. These recommendations were the same as for AS, with the exception of the PICO question on use of TNFi. This question also had the highest level of evidence among those for nonradiographic axial SpA.

In adults with active nonradiographic axial SpA despite treatment with NSAIDs, we conditionally recommend treatment with TNFi over no treatment with TNFi (PICO 38; moderate-quality evidence; vote 90% agreement)

Abbildung: Summary of the main recommendations for the treatment of patients with active AS (A)



Hamilton L et al., 2017 [4].

British Society for Rheumatology und British Health Professionals in Rheumatology

Titel der Leitlinie

Leitlinienorganisation/Fragestellung

These guidelines provide evidence-based guidance for UK clinicians prescribing biologics for adult patients with axSpA. This includes the criteria for starting treatment, the choice of drug and assessing response to treatment.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Update einer BSR Guideline zur Verschreibung von TNF-alpha Blockern bei Erwachsenen mit AS
- Formierung einer „working party“ durch die BSR mit Rheumatologen, Gesundheitsexperten, einem Allgemeinarzt, einem Patientenvertreter und einem Vertreter der National Ankylosing Spondylitis Society
- Evidenzgrundlage: qualitativ hochwertige Metaanalysen, SR und RCTs; kontrollierte Observationsstudien falls keine anderen Daten oder für Sicherheitsanalysen
- Entwicklung von Empfehlungen auf Basis des SR durch die „working party“, die dann von den Mitgliedern nach ihrem Grad der Zustimmung von 0-10 anonym bewertet wurden
- Kommentierung der Leitlinie auf dem jährlichen Meeting der BSR
- Der Literaturreview sollte bereits 2017 updated werden, wozu jedoch keine Informationen vorliegen

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline, Embase und Cochrane Library bis 30. Juni 2014

LoE

1 ++ High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs or RCTs with a very low risk of bias

1+ Well-conducted meta-analyses, systematic reviews or RCTs with a low risk of bias

1- Meta-analyses, systematic reviews or RCTs with a high risk of bias

2 ++ High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies; High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal

2+ Well-conducted case_control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate possibility that the relationship is causal

2- Case-control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal

3 Non-analytic studies (e.g. case reports, case series)

4 Expert opinion

GoR

A Directly based on level 1 evidence

B Level 2 evidence or extrapolation from level 1

C Level 3 evidence or extrapolation from level 1 or 2

D Level 4 evidence or extrapolation from level 2 or 3

Sonstige methodische Hinweise

- Die Leitlinie wurde bereits 2015 konsentiert, jedoch erst 2017 publiziert. Die Evidenz zu Secukinumab war zu diesem Zeitpunkt noch relativ limitiert, weshalb dieser Wirkstoff noch nicht in den Empfehlungen existiert

Recommendations for treatment eligibility

- (i) Anti-TNF therapy is effective at reducing disease activity and spinal pain in axSpA [level of evidence (LOE) 1+; strength of recommendation A; consensus score 9.6].
- (ii) Currently there is insufficient evidence to recommend the use of other biologic agents in axSpA (LOE 1+; strength of recommendation B; consensus score 9.3).
- (iii) Patients should be considered for anti-TNF therapy if they have active axSpA (LOE 1+; strength of recommendation B; consensus score 9.6).
- (iv) Active disease is defined as a BASDAI and spinal pain VAS 54 despite standard therapy (LOE 1+; strength of recommendation B; consensus score 8.5).
- (v) The BASDAI should be measured on two occasions at least 4 weeks apart (LOE 2+; strength of recommendation C; consensus score 7.2).
- (vi) Patients with active disease who do not meet modified New York criteria for AS should also have had a positive MRI and/or elevated CRP (LOE 1+; strength of recommendation B; consensus score 9.3).

Recommendation for choice of drug

- (i) Extra-articular manifestations and patient choice should be considered when selecting an anti-TNF agent (LOE 4; strength of recommendation D; consensus score 8.9).

Switching drugs

- (i) In the event of anti-TNF failure due to inefficacy or adverse event, an alternative anti-TNF agent should be offered if clinically appropriate (LOE 2+; strength of recommendation C; consensus score 9.7).

Recommendations for withdrawal of therapy

- (i) In the absence of an initial clinical response by 6 months, or failure to maintain response at two consecutive assessments at least 4 weeks apart, withdrawal of that anti-TNF agent should be considered (LOE 4; strength of recommendation D; consensus score 9.4).
- (ii) There is no evidence to support the withdrawal of anti-TNF therapy in treatment responders (LOE 2+; strength of recommendation B; consensus score 9).

Spanish Society of Rheumatology, 2015 [10].

Clinical practice guideline for the treatment of patients with axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Clinical Practice Guideline Spanish Society of Rheumatology (SER), ESPOGUIA development group. This guideline focus on the care of those patients affected by axial spondyloarthritis (axSpA) or psoriatic arthritis (PsA).

Die Leitlinie umfasst Patienten mit axialer Spondyloarthritis; daher sind Empfehlungen nicht speziell auf Patienten mit AS ausgerichtet

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Update der LL von 2010; weiteres Update in vier Jahren vorgesehen
- multi-disciplinary work group was set up consisting of professionals involved in medical care, technical experts from the Research Unit (RU) of SER, and patient representatives
- A critical reading of the studies was conducted using the critical SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) reading templates, and their internal and external validity measures were assessed.

Recherche/Suchzeitraum:

- literature search was carried out using the MEDLINE database (via PubMed), EMBASE (Elsevier), the Cochrane Library (Wiley Online Library), and Cinahl (EBSCOhost).
- Suchzeitraum: 2008-2014

LoE

- modified version of the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM) system

GoR

Grades of Recommendation

A	consistent level 1 studies
B	consistent level 2 or 3 studies or extrapolations* from level 1 studies
C	level 4 studies or extrapolations* from level 2 or 3 studies
D	level 5 evidence or troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level

* "Extrapolations" are where data is used in a situation that has potentially clinically important differences than the original study situation.

Treatment of Axial Spondyloarthritis (axSpA)

In patients with active axial spondyloarthritis (axSpA), it is recommended that pharmacological treatment begin as soon as possible. (Grade D recommendation).

There is insufficient evidence on the effectiveness of early pharmacological treatment for patients with axial spondyloarthritis. 2b, 4

In secondary analyses evaluating the effectiveness of early pharmacological treatment in patients with axial spondyloarthritis, those with shorter disease durations responded better to treatment with anti-TNF. 2b, 4

Therapy with anti-TNF is recommended as the pharmacological treatment of choice for patients with active* non-radiographic axial spondyloarthritis who are refractory to NSAID. (Grade A Recommendation). * Defined by objective inflammation characteristics (increase in CRP and/or MRI).

The use of tocilizumab is not recommended in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis who are refractory to NSAID and/or treatment with anti-TNF. (Grade C Recommendation).

- Biologic therapies with anti-TNF (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, infliximab, and golimumab) have proven effective in treating non-radiographic axial spondyloarthritis. 1b
- Biologic agents such as adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, infliximab, and golimumab, versus placebo, contribute to:
 - Minimizing inflammatory activity.
 - Improving functional capacity. 1b
- In non-radiographic axial spondyloarthritis, the biologic agent tocilizumab does not improve clinical or functional parameters that have not previously responded to treatment with anti-TNF. 4

In those patients with axial spondyloarthritis who reach the clinical objective, halting anti-TNF therapy is not recommended. (Grade C recommendation).

Discontinuation of anti-TNF therapy in patients with axial spondyloarthritis leads to a breakout within a few months in most cases. 4

In those patients with ankylosing spondylitis who reach the clinical objective following administration of standard dosage anti-TNF, the possibility of reducing the dosage should be assessed. (Grade C recommendation).

- Dose reductions during anti TNF therapy can effectively maintain remission or low disease activity in a great number of patients (>50%) with ankylosing spondylitis
- 2b, 4 There is not enough data to clearly identify which factors predict a good outcome after reducing the dosage of anti TNF in patients suffering axial spondyloarthritis. 2b, 4

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh), 2013 [2].

Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen; S3-Leitlinie

Leitlinienorganisation/Fragestellung

S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) in Kooperation mit der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) „Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen“

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Systematische Leitliniensuche und –adaptation; Interdisziplinäre Leitliniengruppe: Experten aus den beteiligten
- Fachgesellschaften; Empfehlungen im formalisierten Konsensusprozess (zweiteiliger Nominaler Gruppenprozess) verabschiedet; Col wurde abgefragt und bei vorhandenem Col waren die entsprechenden Mandatsträger nicht stimmberechtigt
- Die letzte inhaltliche Überarbeitung fand am 27.11.2013 statt.

- Bei Therapiestudien wurden Studien mit dem Endpunkt klinische Verbesserung (z.B. ASAS-20), Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit (z.B. BASFI), radiologische Veränderungen (z.B. mSASSS) und Sicherheitsdaten (z.B. Abbrecher) berücksichtigt
- Weitere Kriterien für die Qualität einer LL: Empfehlungen sind mit Literaturstellen verknüpft
- Abstimmung mittels Delphi-Verfahren

Recherche/Suchzeitraum:

- Systematische Literaturrecherche in PubMed, PEDro und der Cochrane library. Beschränkung auf 30.09.2006 bis 30.09.2011 (Nachrecherche bis zum 31.07.2012). Da durch die Quell-Leitlinien (Recherche 2001-2011) der Zeitraum vor September 2006 bereits systematisch erfasst worden ist, wurde er nicht erneut in die systematische Suche miteinbezogen.

LoE

Tabelle 11: Kriterien des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

Grad	Studien zu Therapie/ Prävention / Ätiologie
1++	Qualitativ hochstehende systematische Übersichtsarbeiten/Metaanalysen von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) oder RCTs mit sehr geringem Bias-Risiko.
1+	Gut durchgeführte systematische Übersichtsarbeiten/Metaanalysen von RCTs oder RCTs mit geringem Bias-Risiko.
1	Systematische Übersichtsarbeiten/Metaanalysen von RCTs oder RCTs mit hohem Bias-Risiko.
2++	Qualitativ hochstehende systematische Übersichten über Fall-Kontroll- oder Kohorten-Studien. Qualitativ hochstehende Fall-Kontroll- oder Kohorten-Studien mit sehr niedrigem Störgrößen- (Confounder) oder Bias-Risiko und hoher Wahrscheinlichkeit für ursächliche Zusammenhänge.
2+	Gut durchgeführte Fall-Kontroll- oder Kohorten-Studien mit niedrigem Störgrößen- (Confounder) oder Bias-Risiko und mäßigem Risiko nicht ursächlicher Zusammenhänge.
2-	Fall-Kontroll- oder Kohorten-Studien mit hohem Störgrößen-(Confounder) oder Bias-Risiko und hohem Risiko nicht ursächlicher Zusammenhänge.
3	Nicht analytische Studien, z.B. Fallstudien, Fallserien.
4	Expertenmeinung.

GoR

Tabelle 14: Grad der Empfehlung, ABO-Schema

A	„Soll“-Empfehlung: Zumindest eine randomisierte, kontrollierte Studie von insgesamt guter Qualität und Konsistenz, die sich direkt auf die jeweilige Empfehlung bezieht und nicht extrapoliert wurde (Evidenzebenen Ia und Ib).
B	„Sollte“-Empfehlung: Gut durchgeführte klinische Studien, aber keine randomisierten klinischen Studien, mit direktem Bezug zur Empfehlung (Evidenzebenen II und III) oder Extrapolation von Evidenzebene I, falls der Bezug zur spezifischen Fragestellung fehlt.
0	„Kann“-Empfehlung: Bericht von Expertenkreisen oder Expertenmeinungen und/oder klinische Erfahrung anerkannter Autoritäten (Evidenzebene IV) oder Extrapolation von Evidenzebene IIa, IIb oder III. Diese Einstufung zeigt an, dass direkt anwendbare klinische Studien von guter Qualität nicht vorhanden oder nicht verfügbar sind.
KKP	(Klinischer Konsenspunkt) „Standard in der Behandlung“: Empfohlen als gute klinische Praxis im Konsens und aufgrund der klinischen Erfahrung der Mitglieder der Leitliniengruppe als ein Standard der Behandlung, bei dem keine experimentelle wissenschaftliche Erforschung möglich oder angestrebt ist.

Sonstige methodische Hinweise

- Die nächste Aktualisierung ist für das Jahr 2018 geplant

Tumornekrosefaktor-Blocker (TNF-Blocker)

8-13 Eine Therapie mit TNF-Blocker soll bei Patienten mit persistierend aktiver axialer SpA einschließlich AS und unzureichendem Ansprechen auf eine NSAR-Therapie begonnen werden. (LoE 1++; GoR A)

Die Wirksamkeit und Sicherheit der TNF-Blocker ist bei Patienten mit AS sehr gut belegt [247, 253-283]. Patienten mit totaler Ankylose der Wirbelsäule profitieren ebenfalls von der Therapie mit Adalimumab oder Etanercept [268] [269]. Einige wenige Studien zeigen, dass die Behandlung mit TNF-Blocker bei Patienten mit nr-axSpA ebenfalls effektiv und wirksam ist [270, 271] [272], [273].

Klinisches Bild: Die klinische Wirksamkeit von TNF-Blocker beginnt relativ schnell und hält bei einem größeren Teil der Patienten unter fortlaufender Therapie mehrere Jahre an [274], [275], [276], [270], [277], [278], [279], ([280], [281], [282], [283], [269], [284], [285], [286], [271], [287], [288], [289], [290], [291], [292], [293], [294]. Für Adalimumab liegen Daten über 3 Jahre, für Etanercept über 5 Jahre, für Golimumab über 2 Jahre und für Infliximab über 8 Jahre vor [276], [282], [292].

8-14 Bei Patienten mit axialer SpA und symptomatischer peripherer Arthritis sollte eine TNF-Blocker Therapie versucht werden, wenn der Patient auf mindestens eine lokale Steroidinjektion ungenügend angesprochen hat, und ein angemessener Behandlungsversuch mit einem Basistherapeutikum, bevorzugt Sulfasalazin, keine Wirkung gezeigt hat. (LoE 1; GoR B)

Diese Empfehlung setzt sich aus Informationen von mehreren Studien zusammen. Sequentielle Studien (lokales Steroid, Sulfasalazintherapie und danach Therapie mit einem TNF-Blocker) bei Patienten mit peripherer Arthritis sind nicht durchgeführt worden. Daher wird der Empfehlungsgrad von „A“ auf „B“ herabgestuft.

8-15 Bei Patienten mit extra-muskuloskeletalen Manifestationen, insbesondere bei Vorliegen einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung oder Uveitis, sollte die unterschiedliche Effektivität der verschiedenen TNF-Blocker auf diese Manifestationen beachtet werden. (LoE 1+/2b; GoR B)

8-16 Bei Patienten mit verbleibenden muskuloskeletalen Symptomen unter einer TNF-Blocker-Therapie kann eine zusätzliche Therapie mit NSAR erfolgen. (KKP)

8-17 Die Wirksamkeit einer TNF-Blocker-Therapie soll nach 12 Wochen überprüft werden (A). Die Fortführung der Behandlung kann erfolgen, wenn eine relative 50%ige Verbesserung des BASDAI oder eine absolute Verbesserung um 2 Punkte (auf einer Skala von 0-10) und eine positive Expertenmeinung für eine Fortführung vorliegen (KKP). (LoE 1++; GoR A)

Wechsel von einem TNF-Blocker zu einem anderen TNF-Blocker

8-18 Bei nicht-ausreichender Wirksamkeit einer TNF-Blocker- Therapie kann der Wechsel auf einen zweiten TNF-Blocker erfolgen, insbesondere bei Wirkverlust. (LoE 4; GoR 0)

Basistherapie

8-20 Bei Patienten mit AS sollte keine Behandlung der Wirbelsäulensymptomatik mit Methotrexat erfolgen. (LoE 1; GoR B)

Kommentar zu 8-20: Herabstufung des Empfehlungsgrad von „A“ auf „B“, da hier eine Extrapolation der Ergebnisse aus der Evidenzebene 1 vorgenommen wurde.

Glukokortikoide:

8-21 Die systemische Langzeitgabe von Kortikosteroiden wird bei Patienten mit Achsenskelettbeteiligung nicht empfohlen. Für die Wirksamkeit einer kurzfristigen Therapie mit Kortikosteroiden gibt es keine ausreichende Evidenz. (LoE 4; GoR 0)

253. Sieper, J., et al., Comparison of two different dosages of celecoxib with diclofenac for the treatment of active ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomised, doubleblind, controlled study. *Ann Rheum Dis*, 2008. 67(3): p. 323-9.
254. Escalas, C., S. Trijau, and M. Dougados, Evaluation of the treatment effect of NSAIDs/TNF blockers according to different domains in ankylosing spondylitis: results of a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*, 2010. 49(7): p. 1317-25.
255. Zochling, J., et al., Nonsteroidal anti-inflammatory drug use in ankylosing spondylitis—a population-based survey. *Clin Rheumatol*, 2006. 25(6): p. 794-800.
256. Wanders, A., et al., Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum*, 2005. 52(6): p. 1756-65.
257. Peloso, P.M., et al., Longitudinal numbers-needed-to-treat (NNT) for achieving various levels of analgesic response and improvement with etoricoxib, naproxen and placebo in ankylosing spondylitis. *BMC Musculoskelet Disord*, 2011. 12 p165.
258. van der Heijde, D., et al., 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*, 2011. 70(6): p. 905-8.
259. Cannon, C.P., et al., Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*, 2006. 368(9549): p. 1771-81.
260. Farkouh, M.E., et al., Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomised controlled trial. *Lancet*, 2004. 364(9435): p. 675- 84.
261. Song, I.H., et al., Benefits and risks of ankylosing spondylitis treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum*, 2008. 58(4): p. 929-38.
262. Bolten, W., Nichtsteroidale Antirheumatika, aktualisierte Empfehlungen zur Verordnung. , 2009, Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie.
263. Burmester, G., et al., The appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in rheumatic disease: opinions of a multidisciplinary European expert panel. *Ann Rheum Dis*, 2011. 70(5): p. 818-22.
264. Ärzteschaft, A.d.d., Empfehlungen zur Therapie von degenerativen Gelenkerkrankungen, in Band 35, Sonderheft 1, A.d.d. Ärzteschaft, Editor 2008.
265. Basavaraj, K.H., et al., The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis. *Int J Dermatol*, 2010. 49(12): p. 1351-61. 160
266. Braun, J., et al., Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*, 1995. 38(4): p. 499-505.
267. Zochling, J., et al., Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 2006. 65(4): p. 423-32.
268. van der Heijde, D., et al., Adalimumab effectively reduces the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in patients with total spinal ankylosis. *Ann Rheum Dis*, 2008. 67(9): p. 1218-21.
269. Dougados, M., et al., Efficacy of etanercept on rheumatic signs and pulmonary function tests in advanced ankylosing spondylitis: results of a randomised double-blind placebocontrolled study (SPINE). *Ann Rheum Dis*, 2011. 70(5): p. 799-804.
270. Haibel, H., et al., Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. *Arthritis Rheum*, 2008. 58(7): p. 1981-91.
271. Song, I.H., et al., Effects of etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis on active inflammatory lesions as detected by whole-body MRI (ESTHER): a 48-week randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*, 2011. 70(4): p. 590-6.
272. Barkham, N., et al., Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27-Positive patients with magnetic resonance imaging-determined early sacroiliitis. *Arthritis Rheum*, 2009. 60(4): p. 946-54.
273. Sieper, J., et al., Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis*, 2012.
274. van der Heijde, D., et al., Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*, 2006. 54(7): p. 2136-46.
275. van der Heijde, D., et al., Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: long-term results from the ATLAS trial. *Ann Rheum Dis*, 2009. 68(6): p. 922-9.
276. van der Heijde, D.M., et al., Physical function, disease activity, and health-related quality-of-life outcomes after 3 years of adalimumab treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther*, 2009. 11(4): p. R124.
277. Davis, J.C., Jr., et al., Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*, 2003. 48(11): p. 3230-6.

278. Davis, J.C., et al., Sustained durability and tolerability of etanercept in ankylosing spondylitis for 96 weeks. *Ann Rheum Dis*, 2005. 64(11): p. 1557-62.
279. Davis, J.C., Jr., et al., Efficacy and safety of up to 192 weeks of etanercept therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 2008. 67(3): p. 346-52.
280. Calin, A., et al., Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 2004. 63(12): p. 1594-600.
281. Dijkmans, B., et al., Etanercept in the longterm treatment of patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*, 2009. 36(6): p. 1256-64.
282. Martin-Mola, E., et al., Sustained efficacy and safety, including patient-reported outcomes, with etanercept treatment over 5 years in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*, 2010. 28(2): p. 238-45.
283. van der Heijde, D., et al., Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 2006. 65(12): p. 1572-7.
284. Dougados, M., et al., A randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial of etanercept in adults with refractory heel enthesitis in spondyloarthritis: the HEEL trial. *Ann Rheum Dis*, 2010. 69(8): p. 1430-5.
285. Navarro-Sarabia, F., et al., High-dose etanercept in ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomized, double blind, controlled multicentre study (LOADET study). *Rheumatology (Oxford)*, 2011. 50(10): p. 1828-37.
286. Braun, J., et al., Clinical efficacy and safety of etanercept versus sulfasalazine in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum*, 2011. 63(6): p. 1543-51.
287. Inman, R.D., et al., Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum*, 2008. 58(11): p. 3402-12.
288. Braun, J., et al., Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet*, 2002. 359(9313): p. 1187-93.
289. Braun, J., et al., Two year maintenance of efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 2005. 64(2): p. 229-34.
290. Braun, J., et al., Persistent clinical response to the anti-TNF-alpha antibody infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 3 years. *Rheumatology (Oxford)*, 2005. 44(5): p. 670-6.
291. Braun, J., et al., Persistent clinical efficacy and safety of anti-tumour necrosis factor alpha therapy with infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 5 years: evidence for different types of response. *Ann Rheum Dis*, 2008. 67(3): p. 340-5.
292. Baraliakos, X., et al., Persistent clinical efficacy and safety of infliximab in ankylosing spondylitis after 8 years--early clinical response predicts long-term outcome. *Rheumatology (Oxford)*, 2011. 50(9): p. 1690-9.
293. van der Heijde, D., et al., Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum*, 2005. 52(2): p. 582-91.
294. Heldmann, F., et al., The European ankylosing spondylitis infliximab cohort (EASIC): a European multicentre study of long term outcomes in patients with ankylosing spondylitis treated with infliximab. *Clin Exp Rheumatol*

3.5. Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

National Institute for Health and Care Excellence et al., 2016 [7].

TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis

1 Recommendations

1.1 Adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab and infliximab are recommended, within their marketing authorisations, as options for treating severe active ankylosing spondylitis in adults whose disease has responded inadequately to, or who cannot tolerate, non-steroidal anti-inflammatory drugs. Infliximab is recommended only if treatment is started with the least expensive infliximab product. People currently receiving infliximab should be able to continue treatment with the same infliximab product until they and their NHS clinician consider it appropriate to stop.

1.2 Adalimumab, certolizumab pegol and etanercept are recommended, within their marketing authorisations, as options for treating severe non-radiographic axial spondyloarthritis in adults whose disease has responded inadequately to, or who cannot tolerate, non-steroidal anti-inflammatory drugs.

1.3 The choice of treatment should be made after discussion between the clinician and the patient about the advantages and disadvantages of the treatments available. This may include considering associated conditions such as extra-articular manifestations. If more than 1 treatment is suitable, the least expensive (taking into account administration costs and patient access schemes) should be chosen.

1.4 The response to adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab or infliximab treatment should be assessed 12 weeks after the start of treatment. Treatment should only be continued if there is clear evidence of response, defined as:

- a reduction in the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) score to 50% of the pre-treatment value or by 2 or more units and
- a reduction in the spinal pain visual analogue scale (VAS) by 2 cm or more.

1.5 Treatment with another tumour necrosis factor (TNF) -alpha inhibitor is recommended for people who cannot tolerate, or whose disease has not responded to, treatment with the first TNF-alpha inhibitor, or whose disease has stopped responding after an initial response.

National Institute for Health and Care Excellence et al., 2016 [5].

TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis

1 Recommendations

1.1 Secukinumab is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating active ankylosing spondylitis in adults whose disease has responded inadequately to

conventional therapy (non-steroidal anti-inflammatory drugs or TNF-alpha inhibitors). The drug is recommended only if the company provides it with the discount agreed in the patient access scheme.

1.2 Assess the response to secukinumab after 16 weeks of treatment and only continue if there is clear evidence of response, defined as:

- a reduction in the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) score to 50% of the pre-treatment value or by 2 or more units and
- a reduction in the spinal pain visual analogue scale (VAS) by 2 cm or more.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 9 of 12, September 2018) am 05.09.2018

#	Suchfrage
1	[mh Spondylarthritis]
2	spondylarthrit*:ti,ab,kw or spondyloarthrit*:ti,ab,kw or spondylit*:ti,ab,kw or ankylosing:ti,ab,kw kw or bechtere*:ti,ab,kw or ankylopoietica:ti,ab,kw
3	#1 or #2
4	#3 with Cochrane Library publication date from Sep 2013 to Dec 2018

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 05.09.2018

#	Suchfrage
1	Spondylarthritis[mh]
2	spondylarthrit*[tiab] OR spondyloarthrit*[tiab] OR spondylit*[tiab] OR ankylosing[tiab] OR bechtere*[tiab] OR ankylopoietica[tiab]
3	#1 OR #2
4	(#3) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
5	((#4) AND ("2013/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))

Leitlinien in Medline (PubMed) am 05.09.2018

#	Suchfrage
1	Spondylarthritis[mh]
2	spondylarthrit*[tiab] OR spondyloarthrit*[tiab] OR spondylit*[tiab] OR ankylosing[tiab] OR bechtere*[tiab] OR ankylopoietica[tiab]
3	#1 OR #2
4	(#4) AND ((Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp]) OR ((guideline*[ti] OR recommendation*[ti] NOT (letter[ptyp] OR comment[ptyp])))
5	((#4) AND ("2013/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal])

Referenzen

1. **Chen C, Zhang X, Xiao L, Zhang X, Ma X.** Comparative Effectiveness of Biologic Therapy Regimens for Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and a Network Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(11):e3060.
2. **Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh).** Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen; S3-Leitlinie [online]. AWMF-Registernummer 060-003. Düsseldorf (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2013. [Zugriff: 06.09.2018]. URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/013-026.html>.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 02. Juni 2016 - Secukinumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 06.09.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-208/2016-06-02_Geltende-Fassung_Secukinumab_nAWG_D-202.pdf.
4. **Hamilton L, Barkham N, Bhalla A, Brittain R, Cook D, Jones G, et al.** BSR and BHRP guideline for the treatment of axial spondyloarthritis (including ankylosing spondylitis) with biologics. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56(2):313-316.
5. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Secukinumab for active ankylosing spondylitis after treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs or TNF-alpha inhibitors [online]. London (GBR): NICE; 2016. [Zugriff: 06.09.2018]. (Technology appraisal guidance; Band 407). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta407>.
6. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Spondyloarthritis in over 16s: diagnosis and management [online]. London (GBR): NICE; 2017. [Zugriff: 06.09.2018]. (NICE guideline; Band 65). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng65>.
7. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis [online]. London (GBR): NICE; 2016. [Zugriff: 06.09.2018]. (Technology appraisal guidance; Band 383). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta383>.
8. **Regel A, Sepriano A, Baraliakos X, van der Heijde D, Braun J, Landewe R, et al.** Efficacy and safety of non-pharmacological and non-biological pharmacological treatment: a systematic literature review informing the 2016 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. *RMD Open* 2017;3(1):e000397.
9. **Sepriano A, Regel A, van der Heijde D, Braun J, Baraliakos X, Landewe R, et al.** Efficacy and safety of biological and targeted-synthetic DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. *RMD Open* 2017;3(1):e000396.
10. **Spanish Society of Rheumatology (SER).** Clinical practice guideline for the treatment of patients with axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis [online]. Madrid (ESP): SER; 2015. [Zugriff: 06.09.2018]. URL: http://www.ser.es/wp-content/uploads/2016/06/ENGLISH_updated_GPC_Treatment_SpondyloArthritis.pdf.

11. **Ungprasert P, Erwin PJ, Koster MJ.** Indirect comparisons of the efficacy of biological agents in patients with active ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2017;36(7):1569-1577.
12. **Van der Heijde D, Aletaha D, Carmona L, Edwards CJ, Kvien TK, Kouloumas M, et al.** 2014 Update of the EULAR standardised operating procedures for EULAR-endorsed recommendations. *Ann Rheum Dis* 2015;74(1):8-13.
13. **Van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, et al.** 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76(6):978-991.
14. **Ward MM, Deodhar A, Akl EA, Lui A, Ermann J, Gensler LS, et al.** American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(2):282-298.
15. **Wending D, Lukas C, Prati C, Claudepierre P, Gossec L, Goupille P, et al.** 2018 update of French Society for Rheumatology (SFR) recommendations about the everyday management of patients with spondyloarthritis. *Joint Bone Spine* 2018;85(3):275-284.

Anhang

Abbildung 1: Qualitätsbewertung der Studien von Ungprasert et al. (2017)

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Baeten et al. (secukinumab)	?	?	+	+	+	-	+
Bao et al. (golimumab)	?	?	+	+	+	+	+
Braun et al. (infliximab)	+	+	+	+	+	+	+
Calin et al. (etanercept)	?	?	+	+	+	+	+
Davis et al. (etanercept)	?	?	+	+	+	+	+
Dougados et al. (etanercept)	?	?	+	+	+	+	+
Huang et al. (adalimumab)	+	+	+	+	+	+	+
Inman et al. (golimumab)	+	+	+	+	+	+	+
Inman et al. (infliximab)	?	?	+	+	+	+	+
Lambert et al. (adalimumab)	?	?	+	+	+	+	+
Landewe et al. (certolizumab)	?	?	+	+	+	-	+
Maksymowych et al. (infliximab)	?	?	+	+	+	+	+
Marzo-Ortega et al. (infliximab)	?	?	+	+	+	+	+
Sieper et al. (secukinumab)	?	?	+	+	+	+	+
Van der Heijde et al. (adalimumab)	?	?	+	+	+	+	+
Van der Heijde et al. (etanercept)	?	?	+	+	+	+	+
Van der Heijde et al. (infliximab)	?	?	+	+	+	+	+
van der Heijde et al. (tofacitinib)	?	?	+	+	+	+	+

Abbildung 2: Qualitätsbewertung der Studien von Chen et al. (2016)

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Baeten(2013)	+	+	+	+	+	+	+
Bao(2014)	+	+	+	+	+	+	+
Calin(2004)	?	?	+	+	+	+	+
Davis(2003)	+	+	+	+	+	+	+
Giardina (2010)	+	+	+	+	+	+	+
Huang(2014)	+	?	+	+	+	+	+
Inman(2008)	+	+	+	+	+	+	+
Inman(2010)	+	+	+	+	+	+	+
Navarro-Sarabia(2011)	?	+	+	+	+	+	+
NCT00195819	?	+	+	+	+	+	+
Sieper(2014)	+	+	+	+	+	+	+
van der Heijde (2005)	+	?	+	+	+	+	+
van der Heijde (2006-1)	+	+	+	+	+	+	+
van der Heijde (2006-2)	+	+	+	+	+	+	+

Abbildung 3: Baseline Charakteristika der Studien von Chen et al. (2016)

TABLE 1. Baseline Characteristics of Studies Included in the Network Meta-Analysis

Study, Year/NCT ID	Study Design	Number of Patients	HLA-B27 Positive, n (%)	Male, n (%)	Average Age(Yr)	Duration of AS (Yr)	Extra-articular manifestations, n (%)	Concomitant DMARDs, n (%)	Concomitant corticosteroids, n (%)	Concomitant NSAIDs, n (%)	CRP, mg/l	BASDAI (0–10cm)	Comparison (s)
Davis, 2003 ³¹	International MC	277	217 (78.3)	210 (75.8)	42.0	10.3	13 (4.7)	87 (31.4)	38 (13.7)	254 (91.7)	19.5	5.9	Etanercept 25 mg BIW vs. placebo
Calin, 2004 ³²	European MC	84	NA	66 (78.6)	43.2	NA	NA	32 (38.1)	13 (15.5)	73 (86.9)	NA	6.0	Etanercept 25 mg BIW vs. placebo
van der Heijde, 2005 ³³	International MC	279	242 (86.7)	225 (80.6)	40	8.8	137 (49.1)	NA	NA	NA	15.6	6.6	Infliximab 5mg/kg vs. placebo
van der Heijde, 2006-1 ³⁴	International MC	315	248 (78.7)	236 (74.9)	42.3	10.9	145 (46.0)	62 (19.7)	31 (9.8)	250 (79.4)	19.4	6.3	Adalimumab vs. placebo
van der Heijde, 2006-2 ³⁵	European MC	356	NA	262 (73.4)	40.6	9.3	66 (18.5)	137 (38.5)	44 (12.4)	291 (81.7)	20.1	6.1	Etanercept 50mg QW vs. etanercept; 25 mg BIW vs. placebo
Inman, 2008 ⁴²	International MC	356	296 (83.1)	255 (71.6)	38.7	12.1	163 (45.8)	171 (48.0)	57 (16.0)	319 (89.6)	10.3	6.8	Golimumab 50 mg vs. golimumab 100mg vs. placebo
Giardina, 2010 ³⁶	Italian SC	50	47 (94.0)	39 (78.0)	32.2	15.6	NA	NA	NA	NA	24.0	6.6	Etanercept 50 mg QW vs. infliximab 5mg/kg
Inman, 2010 ³⁷	Canadian MC	76	55 (72.4)	61 (80.3)	41.1	11.4	38 (50.0)	NA	NA	NA	17.7	NA	infliximab 3mg/kg vs. placebo
Navarro-Sarabia, 2011 ³⁸	Spanish MC	108	88 (81.5)	86 (79.6)	41.4	13.1	NA	31 (28.7)	11 (10.2)	93 (86.1)	19.0	6.3	Etanercept 50 mg BIW vs. etanercept 50 mg QW
Baeten, 2013 ³⁹	European MC	30	21 (70.0)	19 (63.3)	41.9	10.1	19 (63.3)	11 (38.0)	3 (10.0)	28 (97.0)	13.3	7.1	Secukinumab vs. placebo
Sieper, 2014 ⁴¹	International MC	102	88 (86.3)	76 (74.5)	42.2	6.5	NA	NA	NA	NA	16.5	6.7	Tocilizumab vs. placebo
Huang, 2014 ⁴⁸	Chinese MC	344	328 (95.3)	280 (81.4)	29.9	7.9	12 (3.5)	204 (59.3)	13 (3.8)	272 (79.1)	22.6	6.1	Adalimumab vs. placebo
Bao, 2014 ⁴⁹	Chinese MC	213	200 (93.9)	177 (83.1)	30.5	7.1	NA	156 (73.2)	10 (4.7)	148 (69.5)	19.7	6.5	Golimumab 50 mg vs. placebo
NCT00195819	Canadian MC	82	69 (84.1)	65 (79.3)	40.9	13.2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Adalimumab vs. placebo

Abbildung 4: Network of all eligible comparisons for the primary outcome of biologic therapies in patients with AS von Chen et al. (2016)

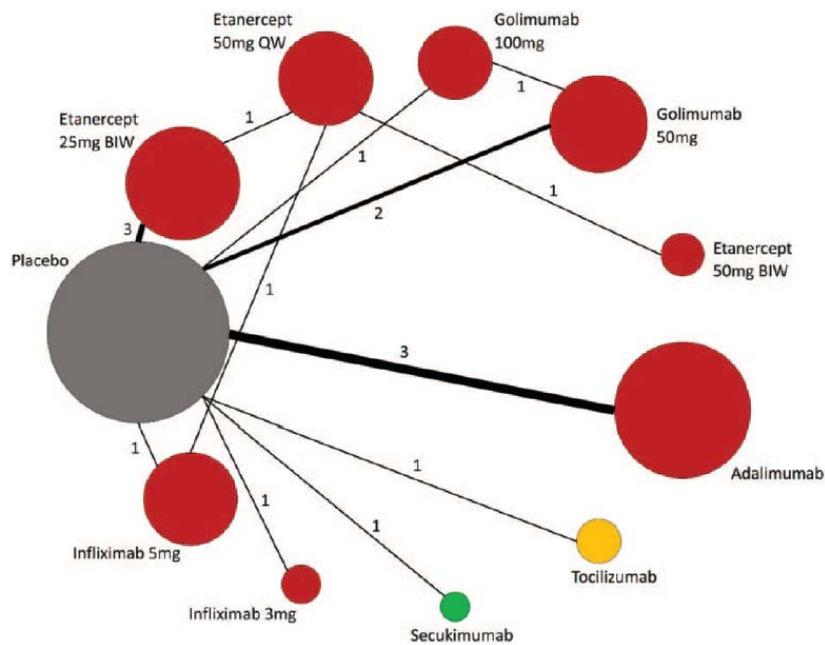


Abbildung 5: Behandlungsalgorithmus der ASAS-EULAR Empfehlungen für die axSpA

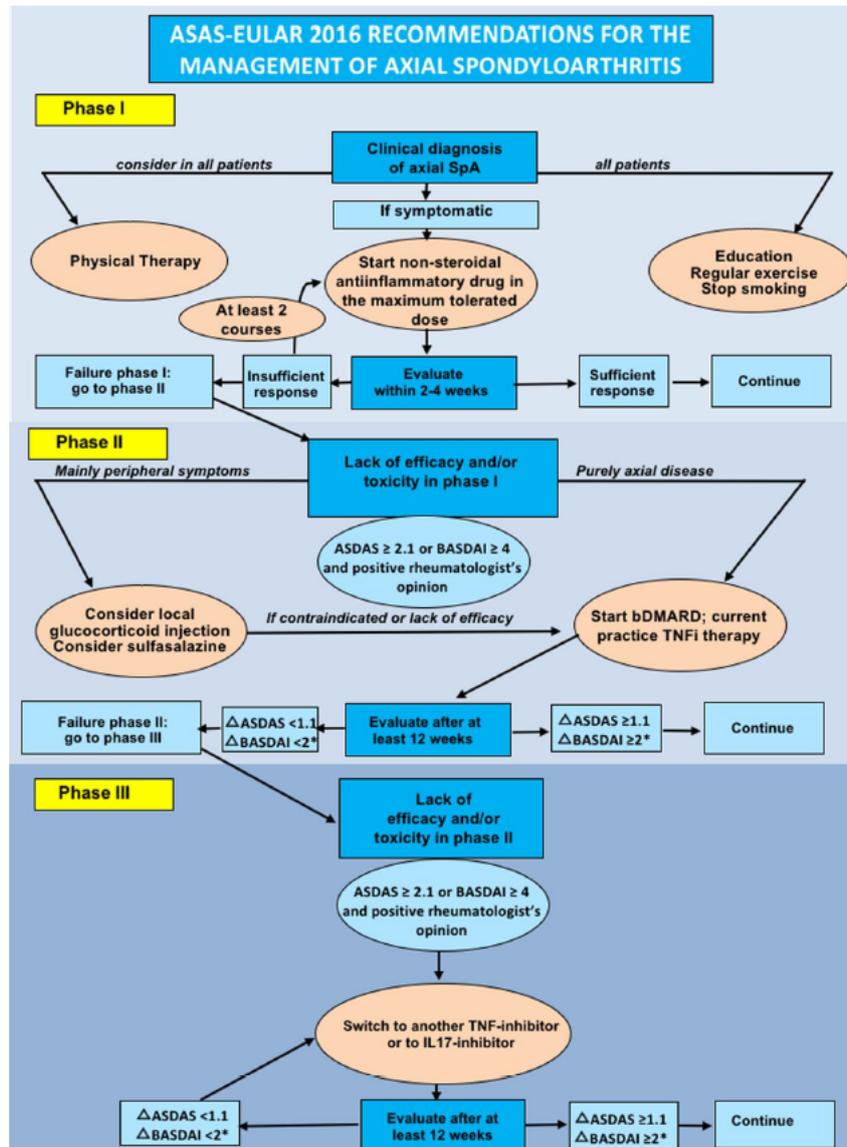


Figure 3 Algorithm based on the ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. ASDAS, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; bDMARD, biological disease-modifying antirheumatic drug; TNFi, tumor necrosis factor inhibitor; IL17-inhibitor, interleukin-17 inhibitor. *Either BASDAI or ASDAS, but the same outcome per patient.