



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Upadacitinib

Vom 15. Juli 2021

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	16
4.	Verfahrensablauf.....	16
5.	Beschluss	18
6.	Anhang	25
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	25
B.	Bewertungsverfahren	30
1.	Bewertungsgrundlagen	30
2.	Bewertungsentscheidung.....	30
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	30
2.2	Nutzenbewertung	30
2.2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	30
2.2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen.....	30
2.2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	30
2.2.4	Therapiekosten.....	30
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	31

1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	32
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	36
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	37
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	37
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	38
5.1	Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG.....	38
5.2	Stellungnahme Novartis Pharma GmbH	46
5.3	Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. P.....	50
5.4	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	56
D.	Anlagen.....	61
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	61
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	73

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 Upadacitinib (Rinvoq) wurde am 1. Februar 2020 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 22. Januar 2021 hat Upadacitinib die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 29. Januar 2021, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel §

8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Upadacitinib mit dem neuen Anwendungsgebiet (ankylosierende Spondylitis) eingereicht.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Upadacitinib 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 vorgetragene 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 Upadacitinib 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 Upadacitinib (Rinvoq) gemäß Fachinformation

RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der aktiven ankylosierenden Spondylitis bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. Juli 2021):

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

a1) Erwachsene mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Upadacitinib:

- ein TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein IL17-Inhibitor (Secukinumab)

a2) Erwachsene mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Upadacitinib:

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

- der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum: TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder IL17-Inhibitor (Secukinumab)

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 Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab pegol, Etanercept sowie die IL17-Inhibitoren Secukinumab und Ixekizumab.

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

zu 3. Es liegen zwei Beschlüsse des G-BA in dem Indikationsgebiet der röntgenologischen, axialen Spondyloarthritis (ankylosierende Spondylitis) vor: für Secukinumab vom 2. Juni 2016 und für Ixekizumab vom 21. Januar 2021.

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 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 Patientinnen und Patienten nach Versagen einer konventionellen Therapie bzw. von NSAR nach ärztlicher Einschätzung 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 axSpA erteilt, so dass dieser derzeit in dieser Indikation noch nicht als in der Versorgung etabliert angesehen werden kann.

Vom Anwendungsgebiet „Erwachsene mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben“ sind sowohl Patientinnen und Patienten umfasst, die nur unzureichend auf eine Behandlung mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben (sog.

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.

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.

„Zweitlinientherapie“), als auch Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika ansprechen (sog. „Drittlinientherapie“). Da sich diese beiden Patientenpopulationen im bisherigen klinischen Verlauf sowie in Bezug auf die Therapieempfehlungen unterscheiden, wird eine Unterteilung der Patientenpopulation a in zwei Subpopulationen a1 und a2 vorgenommen, wie sie auch in den aktuellen Leitlinien entsprechend getroffen wird.

Zu a1)

Für die Therapie der r-axSpA nach Versagen von NSAR kommen grundsätzlich alle zugelassenen TNF α -Inhibitoren sowie der seit 2015 zugelassene Interleukin-17-Inhibitor Secukinumab in Frage. Die Empfehlungen aus den neuesten, in der Indikation vorliegenden Leitlinien sehen übereinstimmend – insbesondere für Patientinnen und Patienten mit bestimmten Komorbiditäten – den Einsatz des IL17-Inhibitors Secukinumab als gleichrangige Alternative gegenüber den bewährten TNF α -Inhibitoren. Somit kommen nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse für die „Zweitlinientherapie“ der r-axSpA die zugelassenen TNF α -Inhibitoren und Secukinumab als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Zu a2)

Für die „Drittlinientherapie“ der r-axSpA nach Versagen eines ersten TNF α -Inhibitors bzw. IL17-Inhibitors ist die Evidenz insgesamt schwächer gegenüber der „Zweitlinientherapie“. Ungeachtet dessen erlaubt auch nach Versagen eines Biologikums die vorhandene Evidenz keine Priorisierung innerhalb der für die „Drittlinientherapie“ in Frage kommenden Wirkstoffe der TNF α -Inhibitoren bzw. des IL-17 Inhibitors Secukinumab. Vielmehr ist es von Komorbiditäten und patientenindividuellen Kriterien sowie von der Vortherapie abhängig, auf welches weitere bDMARD nach Versagen einer ersten Therapie mit einem bDMARD umgestellt wird. Vor diesem Hintergrund wird in dieser Therapielinie der aktiven, röntgenologischen axSpA derzeit ein Wechsel auf ein anderes zugelassenes und in der Anwendung etabliertes bDMARD als zweckmäßig angesehen. Eine weitere Differenzierung der Patientenpopulationen (z. B. auch hinsichtlich eines Versagens auf 1 vs. >1 bDMARD) wird aufgrund fehlender einheitlicher Therapieempfehlungen zum jetzigen Zeitpunkt nicht vorgenommen.

Unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus der Arzneimittel in Verbindung mit dem klinischen Verlauf sowie vor dem Hintergrund des vorliegenden Evidenzkörpers werden für die Behandlung erwachsenen Patienten mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben (Patientengruppe a1), TNF α -Inhibitoren (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab oder Certolizumab pegol) oder ein IL17-Inhibitor (Secukinumab) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Für Erwachsene mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt (Patientengruppe a2), wird ein Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum: TNF α -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder IL17-Inhibitor (Secukinumab) als zweckmäßig angesehen.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Upadacitinib wie folgt bewertet:

a1) Erwachsene mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, ist der Zusatznutzen für Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

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

Bei der mit dem Dossier vorgelegten Studie SELECT-AXIS-1 handelt es sich um eine Placebo-kontrollierte RCT. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die ein unzureichendes Ansprechen auf eine Therapie mit nicht steroidal Antirheumatika (NSAR) zeigten oder eine Unverträglichkeit gegenüber diesen hatten. Sie wurden 1:1 auf eine Behandlung mit Upadacitinib 15 mg einmal täglich oder Placebo randomisiert. Nach 14 Wochen wurden die Patientinnen und Patienten des Placeboarms mit Upadacitinib weiter behandelt.

In dieser Placebo-kontrollierten Zulassungsstudie erfolgt keine Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, so dass auf Basis dieser Studie für die frühe Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen.

a2) Erwachsene mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt, ist der Zusatznutzen für Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Upadacitinib keine direkt-vergleichenden Studien gegenüber der

zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Darüber hinaus wurden auch keine indirekten Vergleiche vorgelegt, um die Fragestellung der Nutzenbewertung zu bedienen.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

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

„zur Behandlung der aktiven ankylosierenden Spondylitis bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.“

Für die Nutzenbewertung wurden folgende Patientengruppen unterschieden:

a1) Erwachsene mit aktiver röntgenologischer axSpA, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben;

a2) Erwachsene mit aktiver röntgenologischer axSpA, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt;

Patientengruppe a1

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA ein TNF α -Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab oder Certolizumab pegol) oder ein IL17-Inhibitor (Secukinumab) bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens keine geeigneten 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 Upadacitinib keine geeigneten Daten vor. In der Gesamtschau ist für Erwachsene mit aktiver röntgenologischer axSpA, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, der Zusatznutzen für Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Patientengruppe a2

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum - auf einen TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder einen IL17-Inhibitor (Secukinumab) - bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer 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 Upadacitinib keine geeigneten Daten vor. In der Gesamtschau ist für Erwachsene mit aktiver röntgenologischer axSpA, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt, der Zusatznutzen für Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

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

Den Angaben werden die Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zugrunde gelegt. Die Zahlen basieren auf Prävalenz- und Inzidenzdaten von diagnostizierten Patientinnen und Patienten.

In der Gesamtschau ist die Berechnung der Anzahl der Patientinnen und 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 Rinvoq (Wirkstoff: Upadacitinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. März 2021):

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

Die Behandlung mit Upadacitinib sollte von einem Arzt oder einer Ärztin eingeleitet und überwacht werden, der bzw. die über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen verfügt, für die Upadacitinib indiziert ist.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und ein Patientenausweis zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für das medizinische Fachpersonal enthält Anweisungen zum Umgang mit den durch Upadacitinib bedingten möglichen Nebenwirkungen, insbesondere zu schweren und opportunistischen Infektionen einschließlich TB sowie zu Herpes Zoster.

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

Bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis, die nach 16 Wochen der Behandlung kein klinisches Ansprechen zeigen, ist ein Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen. Bei einigen Patienten mit anfänglich partiellem Ansprechen kann es im Verlauf der Weiterbehandlung über 16 Wochen hinaus zu Verbesserungen kommen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juni 2021).

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

Infliximab kann als Erhaltungstherapie auch subkutan angewendet werden. Die Darstellung in der Kostenberechnung beschränkt sich auf die festbetragsregelte intravenöse Infusionstherapie.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Upadacitinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a1) + a2)				
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
Infliximab	1 x alle 56 - 42 Tage	6,5 - 8,7	1	6,5 - 8,7
Secukinumab	1 x monatlich	12	1	12

Verbrauch:

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017

– Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg).⁶

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/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Upadacitinib	15 mg	15 mg	1 x 15 mg	365	365 x 15 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a1) + a2)					
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	50 mg	12	12 x 50 mg
Infliximab	5mg/kg	385 mg	4 x 100 mg	6,5 - 8,7	26 x 400 mg - 34,8 x 400 mg
Secukinumab	150 mg - 300 mg	150 mg - 300 mg	1 x 150 mg - 2 x 150 mg	12	12 x 150 mg - 24 x 150 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

⁶ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

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	Packungsgrößen	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Upadacitinib	90 RET	3 714,25 €	1,77 €	0,00 €	3 712,48 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Adalimumab ⁷	6 ILO	2 858,93 €	1,77 €	228,57 €	2 628,59 €
Certolizumab pegol ⁷	6 ILO	2 858,93 €	1,77 €	0,00 €	2 857,16 €
Etanercept ⁷	12 ILO	2 858,93 €	1,77 €	228,57 €	2 628,59 €
Golimumab ⁷	3 IFE	2 605,68 €	1,77 €	0,00 €	2 603,91 €
Infliximab ⁷	5 PIK	3 490,29 €	1,77 €	280,08 €	3 208,44 €
Secukinumab	6 PEN	5 173,49 €	1,77 €	0,00 €	5 171,72 €
Abkürzungen: IFE = Injektionslösung in einer Fertigspritze; ILO = Injektionslösung; PEN = Injektionslösung in einem Fertigen, PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates, RET = Retard-Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 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 der Patientenpopulationen

⁷ Festbetrag

a1 und a2 (Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab) fallen regelhaft Kosten zur Untersuchung auf sowohl aktive als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen an. Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Secukinumab als zweckmäßige Vergleichstherapie hingegen nicht erforderlich. 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 Upadacitinib ebenfalls 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 oder Infliximab eingeleitet wird. Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Secukinumab als zweckmäßige Vergleichstherapie hingegen nicht erforderlich, fallen jedoch bei der Anwendung von Upadacitinib als zu bewertendes Arzneimittel regelhaft an. Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich⁸. 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: Upadacitinib				
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a1 und a2				
Upadacitinib Adalimumab Certolizumab Pegol Etanercept Golimumab Infliximab	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium	1	58,00 €	58,00 €

8 „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/021-011l_S3_Hepatitis_B_Virusinfektionen_Prophylaxe_Diagnostik_Therapie_2011-abgelaufen.pdf

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
	tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)			
Upadacitinib Adalimumab Certolizumab Pegol Etanercept Golimumab Infliximab	Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1	16,24 €	16,24 €
Upadacitinib Adalimumab	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
Certolizumab Pegol Etanercept	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ⁹	1	5,50 €	5,50 €
Golimumab Infliximab	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32823) ¹⁰	1	89,50 €	89,50 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

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

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

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

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

3. Bürokratiekostenermittlung

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 28. Juli 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 29. Januar 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Upadacitinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. Januar 2021 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 Upadacitinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. April 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. Mai 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 25. Mai 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 8. Juni 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 22. Juni 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Juli 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. Juli 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	2. Juni 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. Juni 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung

AG § 35a	15. Juni 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	22. Juni 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Juli 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. Juli 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



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

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Upadacitinib (neues Anwendungsgebiet: ankylosierende Spondylitis)**

Vom 15. Juli 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Juli 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 1. Juli 2021 (BAnz AT 27.07.2021 B3), wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Upadacitinib gemäß dem Beschluss vom 15. Juli 2021 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Upadacitinib

Beschluss vom: 15. Juli 2021

In Kraft getreten am: 15. Juli 2021

BAnz AT 10.08.2021 B4

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. Januar 2021):

RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der aktiven ankylosierenden Spondylitis bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. Juli 2021):

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a1) Erwachsene mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

ein TNF- α -Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab oder Certolizumab pegol) oder ein IL17-Inhibitor (Secukinumab)

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

Zusatznutzen ist nicht belegt

a2) Erwachsene mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum: TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder IL17-Inhibitor (Secukinumab)

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

Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

a1) Erwachsene mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren 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.

a2) Erwachsene mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine 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		

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-16), sofern nicht anders indiziert.

↓↓: 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.

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

a1) Erwachsene mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben

ca. 10 700 Patienten und Patientinnen

a2) Erwachsene mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt

ca. 6 100 Patienten und Patientinnen

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 Rinvoq (Wirkstoff: Upadacitinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. März 2021):

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

Die Behandlung mit Upadacitinib sollte von einem Arzt oder einer Ärztin eingeleitet und überwacht werden, der bzw. die über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen verfügt, für die Upadacitinib indiziert ist.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und ein Patientenausweis zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für das medizinische Fachpersonal enthält Anweisungen zum Umgang mit den durch Upadacitinib bedingten möglichen Nebenwirkungen, insbesondere zu schweren und opportunistischen Infektionen einschließlich TB sowie zu Herpes Zoster.

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

Bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis, die nach 16 Wochen der Behandlung kein klinisches Ansprechen zeigen, ist ein Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen. Bei einigen Patienten mit anfänglich partiellem Ansprechen kann es im Verlauf der Weiterbehandlung über 16 Wochen hinaus zu Verbesserungen kommen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

a1) Erwachsene Patienten mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Upadacitinib	15 056,17 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	15 236,81 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab	11 434,37 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	11 615,01 €
Certolizumab Pegol	12 428,65 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	12 609,29 €
Etanercept	11 412,46 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	11 593,10 €
Golimumab	10 415,64 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	10 596,28 €
Infliximab	16 683,89 € - 22 330,74 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	16 864,53 € - 22 511,38 €
Secukinumab	10 343,44 € - 20 686,88 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2021)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Infliximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6,5 - 8,7	461,50 € - 617,70 €

a2) Erwachsene Patienten mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Upadacitinib	15 056,17 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	15 236,81 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab	11 434,37 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	11 615,01 €
Certolizumab Pegol	12 428,65 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	12 609,29 €
Etanercept	11 412,46 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	11 593,10 €
Golimumab	10 415,64 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	10 596,28 €
Infliximab	16 683,89 € - 22 330,74 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	16 864,53 € - 22 511,38 €
Secukinumab	10 343,44 € - 20 686,88 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2021)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Infliximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6,5 - 8,7	461,50 € - 617,70 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. Juli 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 15. Juli 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)
Upadacitinib
(neues Anwendungsgebiet: ankylosierende Spondylitis)**

Vom 15. Juli 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Juli 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 des Beschlusses vom 1. Juli 2021 (BAnz AT 27.07.2021 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Upadacitinib gemäß dem Beschluss vom 15. Juli 2021 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Upadacitinib

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. Januar 2021):

RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der aktiven ankylosierenden Spondylitis bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. Juli 2021):

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a1) Erwachsene mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

ein TNF- α -Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab oder Certolizumab pegol) oder ein IL17-Inhibitor (Secukinumab)

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

Zusatznutzen ist nicht belegt

a2) Erwachsene mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum: TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder IL17-Inhibitor (Secukinumab)

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

Zusatznutzen ist nicht belegt

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



Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a1) Erwachsene mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren 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.

- a2) Erwachsene mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine 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.

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

- a1) Erwachsene mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben

ca. 10 700 Patientinnen und Patienten

- a2) Erwachsene mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt

ca. 6 100 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Rinvoq (Wirkstoff: Upadacitinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. März 2021):

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

Die Behandlung mit Upadacitinib sollte von einer Ärztin oder einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, die bzw. der über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen verfügt, für die Upadacitinib indiziert ist.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und ein Patientenausweis zur

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-16), sofern nicht anders indiziert.



Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für das medizinische Fachpersonal enthält Anweisungen zum Umgang mit den durch Upadacitinib bedingten möglichen Nebenwirkungen, insbesondere zu schweren und opportunistischen Infektionen einschließlich TB sowie zu Herpes Zoster.

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

Bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis, die nach 16 Wochen der Behandlung kein klinisches Ansprechen zeigen, ist ein Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen. Bei einigen Patienten mit anfänglich partiellem Ansprechen kann es im Verlauf der Weiterbehandlung über 16 Wochen hinaus zu Verbesserungen kommen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a1) Erwachsene Patienten mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Upadacitinib	15 056,17 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	15 236,81 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab	11 434,37 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	11 615,01 €
Certolizumab Pegol	12 428,65 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	12 609,29 €
Etanercept	11 412,46 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	11 593,10 €
Golimumab	10 415,64 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	10 596,28 €
Infliximab	16 683,89 € – 22 330,74 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	16 864,53 € – 22 511,38 €
Secukinumab	10 343,44 € – 20 686,88 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2021)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Infliximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6,5 – 8,7	461,50 € – 617,70 €

- a2) Erwachsene Patienten mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Upadacitinib	15 056,17 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	15 236,81 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab	11 434,37 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	11 615,01 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Certolizumab Pegol	12 428,65 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	12 609,29 €
Etanercept	11 412,46 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	11 593,10 €
Golimumab	10 415,64 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	10 596,28 €
Infliximab	16 683,89 € – 22 330,74 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	16 864,53 € – 22 511,38 €
Secukinumab	10 343,44 € – 20 686,88 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tabax: 15. Juni 2021)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Infliximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6,5 – 8,7	461,50 € – 617,70 €

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. Juli 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 15. Juli 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. Januar 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Upadacitinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 3. Mai 2021 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 Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: ankylosierende Spondylitis) - Gem



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: ankylosierende Spondylitis)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Upadacitinib
- **Handelsname:** Rinvoq
- **Therapeutisches Gebiet:** ankylosierende Spondylitis (Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.02.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 03.05.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 25.05.2021
- **Beschlussfassung:** Mitte Juli 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 2021-02-01-D-639)

Modul 1

(pdf 335,85 kB)

Modul 2

(pdf 791,28 kB)

Modul 3

(pdf 2,42 MB)

Modul 4

(pdf 2,75 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 3,06 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/652/>

03.05.2021 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: ankylosierende Spondylitis) - Gem
Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Upadacitinib (Rinvoq®)

RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der aktiven ankylosierenden Spondylitis bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

a1) Erwachsene Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf die konventionelle Therapie nicht ausreichend angesprochen haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Upadacitinib:

- ein TNF- α -Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab oder Certolizumab pegol) oder ein IL17-Inhibitor (Secukinumab)

a2) Erwachsene Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die ungenügend auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt:

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Upadacitinib:

- der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum: TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder IL17-Inhibitor (Secukinumab)

Stand der Information: Juli 2020

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 03.05.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 570.04 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 25.05.2021
 - Mündliche Anhörung: 08.06.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 31.05.2021 **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

(doc 57.50 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 Unternehmern, 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 **25.05.2021** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Upadacitinib - 2021-02-01-D-639*). 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 08.06.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 31.05.2021 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 Juli 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.02.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.02.2021 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/652/>

03.05.2021 - Seite 3 von 4

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 08.06.2021 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

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
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	21.05.2021
Novartis Pharma GmbH	07.05.2021
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V./Prof. Krause/ Prof. Krüger/ PD Dr. Kiltz	25.05.2021
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	25.05.2021

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
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Claes, Fr. Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Holland, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Schaser, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Gaipel, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Novartis Pharma GmbH						
Häberle, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Ohler, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V./Prof. Krause/ Prof. Krüger/ PD Dr. Kiltz						
Kiltz, Fr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	25.05.2021
Stellungnahme zu	Upadacitinib (RINVOQ®)
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>D. Einleitung</p> <p>Die AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V (Bericht-Nr. 2021-02-01-D-639) von RINVOQ® (Upadacitinib) in der Indikation aktive ankylosierende Spondylitis (AS) durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).</p> <p>RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der aktiven ankylosierenden Spondylitis bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat folgende Populationen und zweckmäßige Vergleichstherapie für das Indikationsgebiet festgelegt, die im Nutzenbericht des IQWiG mit der Auftragsnummer A21-16 ebenfalls dargestellt werden:</p> <p>a) Für erwachsene Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine vorangegangene konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben:</p> <p>TNF-Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab oder Certolizumab Pegol) oder IL-17-Inhibitor (Secukinumab)</p>	<p>Die einleitenden 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>b) Für erwachsene Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine vorangegangene Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARDs) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt:</p> <p>der Wechsel auf ein anderes bDMARD: TNF-Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab oder Certolizumab Pegol) oder IL-17-Inhibitor (Secukinumab)</p> <p>Upadacitinib ist ein selektiver und reversibler JAK-Inhibitor, der in humanzellbasierten Assays bevorzugt JAK1-oder JAK1/3-Signalwege im Vergleich zu anderen Zytokin-Signalwegen, die über JAK2-Paare vermittelt werden, inhibiert. Als erster zugelassener JAK-Inhibitor für die ankylosierende Spondylitis erweitert Upadacitinib das Spektrum an Therapieoptionen und trägt dazu bei, den hohen therapeutischen Bedarf in der AS zu decken. Die empfohlene Dosis von Upadacitinib beträgt 15 mg einmal täglich als orale Gabe.</p> <p>Das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Upadacitinib wurde in der pivotalen Phase-II/III-Studie SELECT-AXIS 1 gegenüber Placebo untersucht (1). Wie im Nutzendossier dargestellt, konnten in den Wirksamkeitsendpunkten zur Krankheitsaktivität, zu Schmerzen/Rückenschmerzen, zur körperlichen Funktionsfähigkeit und Entzündung deutliche Vorteile einer Upadacitinib-Behandlung gegenüber Placebo bei bDMARD-naiven AS-Patienten gezeigt werden. Die Therapie mit Upadacitinib führt zu einer stringenten Kontrolle der Krankheitsaktivität sowie einer schnellen Schmerzreduktion und trägt</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zum Erreichen des primären Therapieziels der deutschen S3-Leitlinie, der langfristigen Verbesserung und Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten bei. Im Vergleich zur bereits zugelassenen Indikation der rheumatoiden Arthritis wurden keine unerwarteten Nebenwirkungen detektiert und das Gesamtsicherheitsprofil von Upadacitinib ist über die drei zugelassenen Indikationen rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis und ankylosierende Spondylitis konsistent und gut charakterisiert.</p> <p>Die Stellungnahme von AbbVie bezieht sich auf die folgenden Sachverhalte:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Langzeitdaten von Upadacitinib in der AS 2. Beachtung des Herstellerrabattes in den Therapiekosten 	
<p>E. Langzeitdaten von Upadacitinib in der AS</p> <p>Neben den im Dossier dargestellten Daten der Placebo-kontrollierten Periode bis zu Woche 14, wurden auch Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Upadacitinib bis zu Woche 64 veröffentlicht. Die Wirksamkeit wurde in der Upadacitinib-Gruppe aufrechterhalten bzw. hat sich verbessert. Zu Woche 64 erreichten 72 % der Patienten ein ASAS40-Ansprechen (Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS)) und 34 % eine Remission, gemessen anhand des ASDAS (ankylosing spondylitis disease activity score) inaktive Erkrankung bzw. 40 % anhand des ASAS partielle Remission (Auswertungen mittels Non-Responder-Imputation) (2). Im Vergleich erreichten zu Woche 14 52 % der Patienten unter der Upadacitinib-Behandlung ein ASAS40-</p>	<p>Auch die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung sowie der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ansprechen und 26 % der Patienten im Placebo-Arm. Eine Remission anhand des ASDAS inaktive Erkrankung bzw. ASAS partielle Remission zeigten zu Woche 14 16 % bzw. 19 % der Patienten, die Upadacitinib erhielten im Vergleich zu 0 % bzw. 1 % der Patienten, die Placebo erhielten (1). Ähnliche Ergebnisse zu Woche 64 wurden auch für weitere Endpunkte, wie zum Beispiel die körperliche Funktionsfähigkeit (gemessen anhand des Bath ankylosing spondylitis functional index (BASFI)) gezeigt. Zudem erreichten Patienten, die nach Woche 14 zu Upadacitinib gewechselt sind, eine ähnliche Geschwindigkeit und Rate des Ansprechens wie Patienten, die ursprünglich auf Upadacitinib randomisiert wurden (2).</p> <p>Bis zu Woche 64 wurden keine unerwarteten Sicherheitssignale beobachtet. Es sind keine Fälle von schwerwiegenden Infektionen, aktiver Tuberkulose, venösen Thromboembolien, schweren kardiovaskulären Ereignissen, gastrointestinaler Perforation, renaler Dysfunktion oder Todesfälle aufgetreten (2).</p> <p>Demzufolge bestätigen die Langzeitwirksamkeits- und Sicherheitsdaten die Einschätzung, dass Upadacitinib eine wertvolle Therapieoption zur Behandlung der ankylosierenden Spondylitis ist.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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)
15, 15 - 16	<p>Beachtung des Herstellerrabattes in den Therapiekosten</p> <p>Das IQWiG verweist darauf, dass sich für Etanercept und Infliximab bei Berechnung abzugsfähiger Rabatte auf Grundlage des Festbetrags niedrigere Kosten ergeben als vom pU angegeben.</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Für Arzneimittel, für die ein Festbetrag auf Grund des § 35 festgesetzt ist, gelten nach § 130a Abs. 3 SGB V die Herstellerrabatte nach § 130a Abs. 1, 1a, 2 und 3a SGB V nicht. Die Rabatte nach § 130a Abs. 3b SGB V können durch eine entsprechende Senkung des Listenpreises vermindert werden oder gelten nicht, sofern der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer mindestens 30 % niedriger ist als der gültige Festbetrag. Des Weiteren gelten die Rabatte nach § 130a Abs. 3b SGB V im Falle biotechnologischer Arzneimittel nur für sogenannte Bioidenticals.</p>	<p>Generell wird mit der Darstellung der Festbeträge eine exemplarische Rechnung durchgeführt, da es regelhaft bei Wirkstoffen, die einer Festbetragsgruppe unterliegen, zu preislichen Abweichungen vom Festbetrag kommt.</p> <p>Für die Wirkstoffe Etanercept und Infliximab besteht jeweils ein Festbetrag. Mit den regelhaft gesetzlichen Rabatten erhalten die Krankenkassen gemäß § 130a Absatz 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel einen Abschlag von 10 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer.</p> <p>Im Rahmen der Kostendarstellung zieht der G-BA regelhaft den genannten Abschlag bei Zugrundelegung des Festbetrags ab.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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)
	<u>Fazit:</u> Es liegt aus Sicht von AbbVie keine Überschätzung der Arzneimittelkosten für Infliximab und Etanercept vor.	

Literaturverzeichnis

1. van der Heijde D, Song IH, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019;394(10214):2108-17.
2. Deodhar A, van der Heijde D, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis: 1-year results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study with open-label extension [abstract]. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2020. 72(suppl. 10). Verfügbar unter: <https://acrabstracts.org/abstract/efficacy-and-safety-of-upadacitinib-in-patients-with-active-ankylosing-spondylitis-1-year-results-from-a-randomized-double-blind-placebo-controlled-study-with-open-label-extension/>. [Zugriffsdatum: 06.05.2021].

5.2 Stellungnahme Novartis Pharma GmbH

Datum	07. Mai 2021
Stellungnahme zu	Upadacitinib/Rinvoq®
Stellungnahme von	<i>Novartis Pharma GmbH</i>

Am 01.02.2021 hat auf Grundlage des von der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG eingereichten Dossiers das Bewertungsverfahren für Upadacitinib (ankylosierende Spondylitis) nach § 35a SGB V begonnen.

Am 03.05.2021 hat der G-BA den IQWiG-Bericht (Nr. 1099) zur Dossierbewertung von Upadacitinib (ankylosierende Spondylitis) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V veröffentlicht.

Die Novartis Pharma GmbH vertreibt mit Secukinumab einen zugelassenen Wirkstoff im Indikationsgebiet und ist daher ein betroffenes Unternehmen im Sinne des § 92 Abs. 3a SGB V. Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer nimmt die Novartis Pharma GmbH gemäß Kap. 5 § 19 VerfO G-BA zu einem allgemeinen Aspekt der o. g. Nutzenbewertung Stellung:

- **Berechnung der Jahrestherapiekosten für Etanercept und Infliximab**

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Jahrestherapiekosten von Etanercept und Infliximab</p> <p>Nach Angaben des IQWiG berücksichtigt der pharmazeutische Unternehmer bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten für Etanercept und Infliximab nicht die auf Grundlage des Festbetrags abzuziehenden Rabatte für diese Wirkstoffe.</p> <p>Für den Wirkstoff Etanercept (TNF-alpha-Inhibitoren) besteht ein Festbetrag der Stufe 2 und für den Wirkstoff Infliximab ein Festbetrag der Stufe 1 (1). Somit entfällt gem. § 130a Abs. 3 SGB V der Herstellerrabatt für nicht-festbetragsgebundene Arzneimittel.</p> <p>Fazit:</p> <p>Aus Sicht der Novartis Pharma GmbH entfällt bei Arzneimitteln unter Festbetrag der Herstellerrabatt für nicht-festbetragsgebundene Arzneimittel. Dieser sollte daher bei der Herleitung der Jahrestherapiekosten für Etanercept und Infliximab nicht berücksichtigt werden.</p>	<p>Generell wird mit der Darstellung der Festbeträge eine exemplarische Rechnung durchgeführt, da es regelhaft bei Wirkstoffen, die einer Festbetragsgruppe unterliegen, zu preislichen Abweichungen vom Festbetrag kommt.</p> <p>Für die Wirkstoffe Etanercept und Infliximab besteht jeweils ein Festbetrag. Mit den regelhaft gesetzlichen Rabatten erhalten die Krankenkassen gemäß § 130a Absatz 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel einen Abschlag von 10 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer.</p> <p>Im Rahmen der Kostendarstellung zieht der G-BA regelhaft den genannten Abschlag bei Zugrundelegung des Festbetrags ab.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

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:	

Literaturverzeichnis

1. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Festbetragsarzneimittel nach § 35 SGB V sortiert nach Arzneimittelname. Stand: 01.05.2021. 2021.

5.3 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. P

Datum	25. Mai 2021
Stellungnahme zu	Upadacitinib bei AS (Auftrag A21-16)
Stellungnahme von	<i>Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.</i> Prof. Andreas Krause (Präsident) Prof. Klaus Krüger (Sprecher der Kommission Pharmakotherapie) PD Dr. Uta Kiltz

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, und bedankt sich für die Möglichkeit. Im vorliegenden Fall geht es um die Bewertung eines möglichen Zusatznutzens des JAK-Inhibitors Upadacitinib im Vergleich zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS), die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben. Die zu bewertende Dosierung ist nicht explizit angegeben. Gemäß der Fachinformation ist eine Dosierung von 15 mg p.o. täglich indiziert.</p> <p>Die DGRh sieht im vorliegenden Fall 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 AS mitberücksichtigt.</p> <p>Die IQWiG-Bewertung stellt fest, dass für die Anwendung von Upadacitinib sowohl bei Biologika-naiven als auch Biologika-erfahrenen AS-Patienten kein Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht. Als Vergleichstherapie wurden für Biologika-naive Patienten TNF-alpha-Hemmer (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab oder Certolizumab Pegol) und ein IL17-Inhibitor (Secukinumab) bewertet, für Biologika-erfahrene Patienten ein Wechsel auf ein anderes Biologikum (TNF-alpha-Hemmer (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab oder Certolizumab Pegol) oder einen IL17-Inhibitor (Secukinumab). Als Grundlage für die IQWiG-Bewertung wird</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Auch die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung sowie der hierzu im</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die SELECT-Axis Studie 1 herangezogen, die allerdings nur Aussagen für Biologika-naive Patienten zulässt.¹</p> <p>Die Einschätzung des fehlenden Zusatznutzens ist auf der Basis der Auswertung von Studien berechtigt: es existiert bei dieser Indikation bisher keine Head-to-head-Studie Upadacitinib vs. TNF-alpha-Hemmer bzw. IL17-Inhibitor, die einen exakten Vergleich zulassen würde. Ebenso ist nach Datenlage ein mit wissenschaftlich valider Methodik erstellter indirekter Vergleich, aus dem eine Überlegenheit von Upadacitinib hervorgehen würde, nicht vorhanden.</p> <p>Bezogen auf den Nutzen von Upadacitinib für AS-Patienten im Versorgungsalltag sind jedoch weitere Gesichtspunkte zu beachten:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bei AS Patienten werden als Erstlinientherapie nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) verordnet. Biologika können gemäß der nationalen S3-Leitlinie für die axiale SpA (das beinhaltet die AS) 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 können². Aktuell sind TNF-alpha-Hemmer oder IL17-Inhibitoren (Secukinumab oder Ixekizumab) bei AS-Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorherige konventionelle Therapie mit NSAR zugelassen. Es besteht daher unbestreitbar der Bedarf für weitere Substanzen mit nachgewiesener Wirksamkeit an dieser Stelle des Therapie-Algorithmus. Dies gilt umso mehr, als es sich bei der AS um ein vielschichtiges Krankheitsbild mit unterschiedlichen Manifestationen wie Achsenskelettbefall, peripheren Manifestationen (Arthritis, Daktylitis, Enthesitis), Augen-, Darm- und Hautbefall handelt, die unterschiedlich auf 	<p>schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen getroffen.</p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Upadacitinib wie folgt bewertet:</p> <p><u>a1) Erwachsene mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben</u></p> <p>Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, ist der Zusatznutzen für Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Upadacitinib keine geeignete direkt-vergleichende Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Darüber hinaus wurden auch keine indirekten Vergleiche vorgelegt, um die Fragestellung der Nutzenbewertung zu bedienen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>verfügbare Therapien ansprechen. Relativ oft kommt der Rheumatologe im Versorgungsalltag in die Situation, dass das begrenzte bisher verfügbare Repertoire an bDMARDs bei Patienten ausgeschöpft ist. Für Upadacitinib ist eine gute Wirksamkeit bei allen diesen Manifestationen nachgewiesen, so dass es eine stets anwendbare neue Alternative darstellt.</p> <p>2. Upadacitinib ist als erster JAK-Inhibitor für die AS zugelassen worden. Damit steht neben TNF-Blocker und IL17-Inhibitoren jetzt ein dritter Wirkansatz zur Verfügung. Eine Alternative ist notwendig, da Daten aus Registern zeigen, dass innerhalb von 2 Jahren 50% der Patienten den zuerst verschriebenen TNF-alpha-Hemmer absetzen – am häufigsten aufgrund von Kontraindikationen oder einem Wirkverlust^{3,4}. Die Datenlage hinsichtlich IL17-Inhibitoren zeigt diesbezüglich eine ähnlich hohe Retentionsrate mit 72% nach 12-monatiger Therapie.⁵ Zwar kommt bei Wirkungslosigkeit oder Wirkverlust eines Therapieprinzips der Wechsel auf eine andere Substanz mit gleichem Wirkprinzip in Frage. Aus Registerdaten ist jedoch bekannt, dass die Ansprechrate auf die Therapie von Wechsel zu Wechsel immer geringer wird.^{4,6,7} Aus pathophysiologischen Überlegungen heraus besteht auch für Upadacitinib die Möglichkeit eines guten Wirkansprechens nach Versagen einer vorangegangenen Biologika-Therapie. Allerdings liegen hierzu noch keine Daten aus klinischen Studien mit Einschluss von Biologika-erfahrenen Patienten vor.</p> <p>3. Darüber hinaus ist davon auszugehen, dass Unterschiede im Therapieansprechen zwischen Biologika und JAK-Inhibitoren bei AS Patienten in der Routineversorgung zu beobachten sein werden, da der entzündungsführende Anteil einzelner Zytokine bei jedem Patienten unterschiedlich ausgeprägt ist. Daher ist die Option einer JAK-Inhibitor-Therapie prinzipiell sehr zu begrüßen.</p>	<p>Bei der mit dem Dossier vorgelegten Studie SELECT-AXIS-1 handelt es sich um eine Placebo-kontrollierte RCT. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die ein unzureichendes Ansprechen auf eine Therapie mit nicht steroidal Antirheumatika (NSAR) zeigten oder eine Unverträglichkeit gegenüber diesen hatten. Sie wurden 1:1 auf eine Behandlung mit Upadacitinib 15 mg einmal täglich oder Placebo randomisiert. Nach 14 Wochen wurden die Patientinnen und Patienten des Placeboarms mit Upadacitinib weiter behandelt.</p> <p>In dieser Placebo-kontrollierten Zulassungsstudie erfolgt keine Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, so dass auf Basis dieser Studie für die frühe Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen.</p> <p><u>a2) Erwachsene mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt</u></p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>4. Mit Upadacitinib steht das erste oral verfügbare Medikament bei der AS zur Verfügung. Dies ist von Bedeutung für die Patientenversorgung, da ein Teil der Patienten eine oral zu verabreichende Medikation bevorzugt und mit dieser Darreichungsform die Adhärenz der Patienten gesteigert werden könnte.</p> <p>Zusammengefasst ist aus Sicht der DGRh für Upadacitinib bei AS (Biologika-naive und Biologika-erfahrene Patienten) auf Basis der Studienlage ein Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend den Bewertungskriterien des IQWiG zwar nicht zu erkennen. Aufgrund der Pathophysiologie der Erkrankungen und der verfügbaren Studien- und Registerdaten halten wir die Verfügbarkeit des Präparates insgesamt jedoch für einen Gewinn für die Versorgung von AS-Patienten. Im Versorgungsalltag stellt die Substanz einen erheblichen Nutzen dar, da für diese Patienten weitere Behandlungsalternativen in Anbetracht des schmalen Therapie-Repertoires dringend benötigt werden.</p>	<p>Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt, ist der Zusatznutzen für Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p>Begründung: Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Upadacitinib 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>

Literatur:

1. van der Heijde D, Song IH, Pangan AL, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019;394(10214):2108-2117.
2. 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.
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. Michelsen B, Lindstrom U, Codreanu C, et al. Drug retention, inactive disease and response rates in 1860 patients with axial spondyloarthritis initiating secukinumab treatment: routine care data from 13 registries in the EuroSpA collaboration. *RMD Open*. 2020;6(3):e001280.
6. 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.
7. Micheroli R, Tellenbach C, Scherer A, et al. Effectiveness of secukinumab versus an alternative TNF inhibitor in patients with axial spondyloarthritis previously exposed to TNF inhibitors in the Swiss Clinical Quality Management cohort. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(9):1203-1209.

5.4 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	25.05.2021
Stellungnahme zu	Upadacitinib (Rinvoq®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 3. Mai 2021 eine von vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Upadacitinib (Rinvoq®) von AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG veröffentlicht.</p> <p>Upadacitinib im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen zur Behandlung der aktiven ankylosierenden Spondylitis bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA zwei Patientengruppen. Für (A) Patienten, die auf die konventionelle Therapie nicht ausreichend angesprochen haben, lautet die Vergleichstherapie ein TNF-α-Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab oder Certolizumab pegol) oder ein IL17-Inhibitor (Secukinumab).</p> <p>Für (B) Patienten, die ungenügend auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt, legt der G-BA einen Wechsel auf ein anderes bDMARD wie TNF-α-Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder IL17-In Inhibitor (Secukinumab) fest.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung für beide Patientengruppen einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Auch vom Hersteller wird ein Zusatznutzen nicht beansprucht.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ 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>Auch die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</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>

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:	

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Upadacitinib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 8. Juni 2021

von 10.00 Uhr bis 10.38 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Claes
Herr Dr. Holland
Frau Schaser
Frau Dr. Gaupel

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

Herr Dr. Häberle
Frau Ohler

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

Frau Dr. Kiltz

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir setzen heute die Anhörungen im Rahmen der Stellungnahmeverfahren fort. Gestern haben wir schon eine ganze Reihe von Anhörungen absolviert. Wir beginnen heute zweimal mit Upadacitinib, erste Anhörung, Anwendungsgebiet zur Behandlung der AS bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben. Hier haben wir eine Dossierbewertung des IQWiG vom 28. April dieses Jahres, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer AbbVie, dann als Fachgesellschaften und Kliniker die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, dann Novartis als weiterer pharmazeutischer Unternehmer und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller Stellung genommen haben.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für AbbVie müssten anwesend sein Frau Dr. Claes, Herr Dr. Holland, Frau Schaser und Frau Dr. Gaupel, für die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie Frau Dr. Kiltz, für Novartis Herr Dr. Häberle und Frau Ohler und für den vfa Herr Dr. Rasch. – Ist noch jemand zugeschaltet, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte bezogen auf das Anwendungsgebiet der AS einzugehen. Wir schließen nachher mit der aktiven Psoriasis Arthritis unmittelbar an. Wer macht das? – Frau Dr. Claes, Sie haben das Wort. Bitte schön.

Frau Dr. Claes (AbbVie): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte. Wir freuen uns sehr, heute in zweifacher Ausführung für Upadacitinib hier zu sein. Wir beginnen, wie Sie schon gesagt haben, mit der AS. Bevor wir in unser Eingangsstatement einsteigen, würde ich die Kollegen bitten, sich kurz vorzustellen; Ihre Zustimmung vorausgesetzt, Herr Professor Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, natürlich.

Frau Dr. Claes (AbbVie): Vielen Dank. – Ich beginne mit mir selber. Mein Name ist Anne-Kathrin Claes, ich leite bei der Firma AbbVie das Team rund um die Nutzenbewertung der immunologischen Arzneimittel im Bereich Marktzugang. Damit übergebe ich das Wort an Frau Dr. Gaupel.

Frau Dr. Gaupel (AbbVie): Vielen Dank. – Guten Morgen! Mein Name ist Ann-Christin Gaupel, und ich bin zuständig für das Nutzendossier von Upadacitinib in der ankylosierenden Spondylitis. Damit gebe ich weiter an Frau Schaser.

Frau Schaser (AbbVie): Danke schön und auch einen schönen guten Morgen von meiner Seite. Mein Name ist Vanessa Schaser und ich bin Statistikerin bei AbbVie. Heute bin für alle statistischen Fragestellungen rund um das Nutzendossier in der AS zuständig. Damit übergebe ich an meinen Kollegen, Herrn Dr. Holland.

Herr Dr. Holland (AbbVie): Danke sehr. – Schönen guten Morgen! Mein Name ist Carsten Holland, und ich leite bei der Firma AbbVie den Bereich Medizin in der Rheumatologie und bin heute für die medizinischen Fragen zuständig. – Damit zurück zu Frau Claes.

Frau Dr. Claes (AbbVie): Danke schön. – Upadacitinib hat in der Rheumatologie bereits seinen Stellenwert, denke ich, unter Beweis gestellt. Heute möchten wir über eine etwas kleinere, aber sicher nicht minder wichtige Indikation sprechen, die AS. Die AS ist eine rheumatische Erkrankung, die insbesondere die Knochen und Gelenke der unteren Wirbelsäule betrifft. Dadurch leiden die Betroffenen besonders unter den tiefsitzenden Rückenschmerzen, was unzureichend behandelt zu einer vollständigen Verknöcherung und Versteifung der Wirbelsäule führen kann. Entsprechend führt diese Erkrankung zu starken Schmerzen und immensen Bewegungseinschränkungen, die beispielsweise den Alltag und die Erwerbstätigkeit massiv belasten. Alltägliche Dinge, wie seine Kinder auf den Arm zu nehmen, sich zu bücken, um die Schuhe zu binden, seinem Beruf nachzugehen, werden plötzlich zu einer kaum zu überwindenden Belastung. Wenn man dazu noch bedenkt, dass diese Erkrankung oft bereits vor dem 30. Lebensjahr auftritt – eine für die weitere Lebensplanung sehr entscheidende Phase des Lebens –, kann man sich die besondere Schwere dieser Erkrankung sicherlich gut vorstellen. Wenn sich dann auch noch bisher verfügbare Therapieoptionen aus individuellen Gründen ausschließen oder nach einem Therapiewechsel keine weiteren Therapieoptionen mehr übrig sind, ist das eine sehr schwierige Situation für den Patienten.

Diesen Patienten bietet Upadacitinib nun eine sehr hohe Wirksamkeit, verknüpft mit einem neuen Wirkmechanismus. Dabei verbindet die stringente Kontrolle der Krankheitsaktivität eine schnelle Schmerzreduktion und eine deutliche Minderung der Bewegungseinschränkung. Hierdurch profitieren die Patienten von einer Verbesserung der Arbeitsfähigkeit und – was noch wichtiger ist – einer wesentlichen Verbesserung ihrer Lebensqualität. Basierend auf den Wirksamkeitsdaten von Upadacitinib ist dabei mit einer mindestens vergleichbaren Wirksamkeit zu den bereits zugelassenen Therapieoptionen zu rechnen. In den klinischen Daten sieht man sogar, dass diese Wirksamkeit von Upadacitinib über längere Behandlungszeiten noch weiter ansteigt. Für die Betroffenen und die Ärzte ist es nicht nur wichtig, eine wirksame Therapie zu finden, für die durchschnittlich sehr jungen Patienten ist es genauso wichtig, im späteren Krankheitsverlauf noch ausreichende Optionen für einen Therapiewechsel zu haben. Dazu benötigt es weitere Therapieoptionen mit möglichst unterschiedlichen Wirkmechanismen. Nur so kann man auch langfristig perspektivisch eine adäquate Therapie der Patienten sicherstellen.

In der AS existierten bisher nur zwei zugelassene Wirkmechanismen. Wir haben zum einen die Klasse der Interleukin17-Inhibitoren sowie die TNF-alpha-Inhibitoren, insbesondere mit Adalimumab, dem seit vielen Jahren bereits erprobten Therapiestandard. Mit Blick auf die Komplexität und insbesondere die Dauer der Erkrankung bleiben nur relativ wenige Optionen, um für den Patienten individuell, unter Berücksichtigung der Begleiterkrankung auch nach diesen vielen Therapiejahren noch eine optimale Therapie zu finden. Mit Upadacitinib steht dem Patienten nun ein sehr wirksames und sicheres Arzneimittel zur Verfügung. Mit dem neuen Wirkmechanismus ergänzt Upadacitinib die Therapielandschaft und ermöglicht insbesondere für solche Patienten eine sehr wirksame Option, für die die bisherigen Therapieoptionen nicht ausgereicht haben. – Damit kommen wir zum Schluss und bedanken uns.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Dr. Claes, für diese Einführung. Bevor wir in die allgemeine Frage-und-Antwort-Runde eintreten, zunächst eine allgemeine Frage an Frau Dr. Kiltz: Frau Kiltz, wir haben gerade die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers gehört. Wir kennen auch die Dossierbewertung des IQWiG und die Zusammenfassende Dokumentation

Evidenzlage. Deshalb meine Fragestellung an Sie: Wie schätzen Sie den Stellenwert von Upadacitinib im Anwendungsgebiet, auch in Abgrenzung zu zugelassenen IL17-Inhibitoren, hier konkret Ixekizumab, ein? Wie kann man sich das in der Behandlungsrealität vorstellen?

Zweite Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Gibt es bei Ihnen irgendwelche Planungen, die in die Richtung gehen könnten, dass Upadacitinib in der Indikation AS möglicherweise noch in direkt vergleichenden Studien gegenüber der zVT gegenübergestellt wird, oder ist aus Ihrer Sicht jetzt das Ende der Fahnenstange, um das einmal platt zu formulieren, erreicht und es gibt da keine weiteren Studien?

Ich würde aber zunächst Frau Dr. Kiltz bitten, uns ein wenig zur Einordnung des Wirkstoffs in den klassischen Behandlungsregimen, auch mit Blick auf IL17-Inhibitoren darzustellen. – Frau Dr. Kiltz, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Kiltz (DGR): Vielen Dank. – Das kann ich gerne machen. Wir haben sowohl über die nationalen als auch internationalen Leitlinien Empfehlungen, wie Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität zu behandeln sind. NSAR ist als Erstlinientherapie gesetzt. Bei Versagen von mindestens zwei NSAR über einen Mindestzeitraum von vier Wochen muss man sich entscheiden: Ist die Krankheitsaktivität weiterhin erhöht oder nicht? Wenn dies der Fall ist, dann können wir die Therapie eskalieren. Bisher standen dafür die Biologika zur Verfügung, wobei TNF-Inhibitoren und Interleukin17-Inhibitoren eine Subgruppe dieser Biologika sind, weil sie jeweils ein anderes Zytokin blockieren. Wir wissen aus Registerdaten zum Beispiel, dass ein relevanter Anteil an Patienten zum einen primär nicht anspricht, aber noch häufiger im Verlauf der Zeit einen sekundären Wirkverlust zeigt. Das betrifft bis zu 50 Prozent der Patienten innerhalb von zwei Jahren, sodass ein Wechsel des Präparates ansteht, sodass hier unbestreitbar ein Patientenbedarf besteht, noch weitere Therapiemodalitäten zur Verfügung zu haben.

Die angesprochenen Biologika sind subkutan bzw. teilweise auch i. v. zu applizierende Medikamente, was für einen Teil der Patienten schon eine größere Hürde darstellt. Dem begegnen wir im Klinikalltag durch Trainingsmaßnahmen, Edukation und Anleitung. Die Versorgungssituation zeichnet sich dadurch aus, dass wir als Ziel das Erreichen einer Remission haben, die aber mit den letztlich zur Verfügung stehenden Biologika nur bei einem geringeren Teil der Patienten erreicht werden kann. Das hat nicht nur etwas mit den bestehenden Medikamenten zu tun, sondern vielmehr mit der Versorgungssituation, dass Patienten doch noch weiterhin relativ spät korrekt diagnostiziert werden und dann eine zielgerichtete Therapie erhalten.

Trotz allem besteht natürlich der Bedarf, mehrere Wirkprinzipien zur Verfügung stehen zu haben. Der JAK-Inhibitor Upadacitinib, um den es heute geht, ist eine Möglichkeit, dieses Therapiespektrum zu erweitern, zum einen, weil es ein neues Wirkprinzip für die axiale Spondyloarthritis ist. Der Vorteil ist: Wir kennen das Medikament bereits aus der Zulassung bei der rheumatoiden Arthritis und die Substanzklasse durch die Zulassung von Tofacitinib und Baricitinib für die rheumatoide Arthritis seit mehreren Jahren und haben damit gute Erfahrungen gemacht. Da ist zum einen bei der rheumatoiden Arthritis ein relativ zügiges Wirkansprechen festzustellen. Das sehen wir jetzt hier auch in der Zulassungsstudie mit der ankylosierenden Spondylitis, wie auch AbbVie schon dargestellt hat, dass sich die Schmerzwerte bei einem Patienten schon innerhalb der ersten zwei bis vier Wochen substanziell verringern. Das ist ein sehr wichtiges Ergebnis für die Patienten.

Dann ist noch hinzuzufügen, aus Sicht der Kliniker ist es mit diesem oral verfügbaren Medikament wichtig, dass wir jetzt erstmalig einen Wirkprinzip haben, bei dem wir Tabletten verordnen und die subkutanen Applikationen vermeiden können, um den Patienten auch die Angst vor Spritzen oder die das Handling ansonsten zu kompliziert fanden, eine wirkliche Therapiealternative anbieten zu können. Aus der Versorgungssituation steht hier die Indikation für die ankylosierende Spondylitis zur Diskussion. Das ist jetzt Stand der Dinge. So ist auch immer der Vorgang. Aber natürlich würden wir gerne auch die gesamte Indikation mit der nicht-röntgenologischen axialen Spondyloarthritis haben. Die Leitlinie unterscheidet auch nicht mehr den Schweregrad. Das ist dem formalen Kriterium der Zulassungsschritte geschuldet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Kiltz, für diesen Überblick. – Jetzt hat sich Frau Gaupel gemeldet, ich nehme an, zu Frage 2 Studienplanung, also ist da noch irgendwas in der Planung. Dann wäre Frau Bickel von der KBV dran. – Frau Gaupel, bitte.

Frau Dr. Gaupel (AbbVie): Es sind keine aktiv kontrollierten Studien in der ankylosierenden Spondylitis geplant. Was wir allerdings momentan durchführen, ist eine Untersuchung zur Wirksamkeit und Verträglichkeit in einer placebokontrollierten Studie bei den Patienten, die schon eine Unverträglichkeit bzw. ein unzureichendes Ansprechen gegenüber einem Biologikum gezeigt haben. Zudem laufen auch die Untersuchungen zur Langzeitwirksamkeit und Sicherheit in der SELECT-AXIS-1-Studie, also der Studie, die das bei Biologika-naiven Patienten untersucht, natürlich noch weiter. Die Daten hatten wir im Dossier dargestellt. Sie zeigen, dass wir unter Upadacitinib eine schnelle Schmerzreduktion und eine stringente Krankheitskontrolle erhalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Gaupel. – Jetzt habe ich Frau Bickel, KBV.

Frau Bickel: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Die Studie war erstens placebokontrolliert, und zweitens dauerte die kontrollierte Phase nur 14 Wochen. Ich muss sagen, ich finde insgesamt – das haben wir auch schon bei dem anderen Wirkstoff, den wir vor kurzem bei der axialen Spondyloarthritis bewertet haben – die Studienlage immer sehr dürftig. Sie haben jetzt eine andere Studie in einem anderen Therapiegebiet zur Psoriasis-Arthritis vorgelegt, die 54 Wochen ging und die nicht placebokontrolliert, sondern mit Adalimumab gelaufen ist. Ich würde gerne wissen, warum hier kein aktiver Komparator gewählt wurde und warum die vergleichende Phase nur 14 Wochen dauerte; denn Sie haben eben ausgeführt, das ist eine Erkrankung, die lange dauert. Diese Patienten und Patientinnen haben einen langen Beschwerdeweg. Vor diesem Hintergrund wundert mich doch das Studiendesign.

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

Frau Dr. Claes (AbbVie): Ich würde gerne auf den ersten Teil noch einmal eingehen. Sie haben gefragt, warum wir letztendlich die placebokontrollierte Studie aufgesetzt haben und keine direkt vergleichende Studie. Bei der AS haben wir natürlich eine Erkrankung mit einem sehr hohen medizinischen Bedarf, insbesondere auf neue Wirkmechanismen. Ich hatte eingangs erwähnt, dass wir nur diese zwei Wirkmechanismen prinzipiell zur Verfügung hatten. Unser Ziel war, den Patienten sehr schnell eine neue Perspektive bieten zu können. Das haben wir im Einklang mit der EMA aufgesetzt. Es kam nun diese placebokontrollierte Studie auf, auf

deren Basis wir die Zulassung erreicht haben. – Ich schaue noch mal zu unserem Mediziner, ob er noch etwas zu der Dauer der Studie sagen kann, wenn das für Sie in Ordnung ist, Herr Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gern.

Herr Dr. Holland (AbbVie): Grundsätzlich müssen wir sehen, dass die vorliegende Studie, die SELECT-AXIS-1-Studie, als Phase-II-/Phase-III-Studie geplant war. Aufgrund des von Frau Kiltz beschriebenen hohen Needs und der guten Ergebnisse, die wir haben, hat sich für uns überraschend die Möglichkeit ergeben, schon mit dieser Studie eine Zulassung zu erhalten, auch mit dem kurzen Zeitpunkt zu den 14 Wochen. Wie von Frau Gaupel angesprochen, läuft das Entwicklungsprogramm weiter. Wir haben die Studie SELECT-AXIS-2, die sich mit den Patienten mit einem unzureichenden Ansprechen auf Biologika befasst und auch mit den Patienten mit nicht-röntgenologischer Manifestation, sodass wir hier nach gegebener Zeit doch eine sowohl breitere Patientenpopulation als auch längere Zeiträume an Daten vorliegen haben werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Bickel Nachfrage, dann Frau Teupen und Herr Kaiser vom IQWiG auch dazu. – Fangen wir mit Frau Bickel an.

Frau Bickel: Ja, das mag für die Zulassungsfragen ausreichen. Aber wir haben es hier mit einer Zusatznutzenbewertung zu tun. Es gibt auch Studiendesigns, indem man einen Placeboarm laufen lässt und trotzdem eine aktive Kontrolle gleichzeitig fährt. Ich muss sagen, ich finde es verwunderlich, wenn Sie vom Medical Need sprechen. Ja, das mag nachvollziehbar sein, aber trotzdem interessiert uns natürlich: Was ist eigentlich der Mehrwert, oder gibt es überhaupt einen datenbasierten Mehrwert einer Therapie von Upadacitinib gegenüber – sagen wir mal – herkömmlichen TNF-alpha-Blockern?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel, für diese Kommentierung. – Wir haben jetzt noch Frau Teupen und Herrn Kaiser, dann, Herr Holland, würde ich Ihnen das Wort geben. – Frau Teupen auch dazu, dann Herr Kaiser vom IQWiG.

Frau Teupen: Ja, vielen Dank, auch dazu. – Ähnlich vielleicht wie Frau Bickel es ausgeführt hat: Schade, dass wir nur eine placebokontrollierte Studie haben. Sie haben als pharmazeutischer Unternehmer ausgeführt, dass Lebensqualität, Morbidität so wichtig sind. Wir haben jetzt wirklich keine Daten dazu. Deshalb wäre unsere Frage an Frau Dr. Kiltz, wie denn Ihre Erfahrungen sind. Das ist vielleicht datenbasiert, aber dass man Hinweise hat, weil das Daten sind, die wir an der Stelle leider nicht haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Teupen. – Wie gesagt, wir sammeln; jetzt Herr Kaiser, und dann würde ich Frau Kiltz und Herrn Holland von AbbVie das Wort geben. – Bitte schön, Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Frau Bickel hat den einen Punkt angesprochen. Natürlich kann man Studien auch so designen, dass man von Anfang an Anforderungen einer Nutzenbewertung berücksichtigt. Ich fühle mich ein wenig an die Diskussion bei AMNOG vor 10 Jahren erinnert, wo gesagt wurde, na ja, aber häufig werden die Studien nicht anerkannt. Wir sind aber in einer ganz anderen Situation. In der Hälfte der Fälle werden keine Studien für die Nutzenbewertung durchgeführt. Das müssen wir leider auch hier konstatieren. Sie beschreiben es selber, Sie

haben es mit der EMA abgemacht. Offensichtlich haben Sie aber keine Studienplanung gemacht, die für die Nutzenbewertung war, zum Beispiel mit dem G-BA. Das ist bedauerlich. Selbst wenn Sie kurzfristig diese Zulassungschance gesehen haben, wie Sie das beschreiben, ist es aus inhaltlichen Gründen trotzdem sinnvoll, entsprechende Daten zu generieren. Sie hätten parallel zum Start des Zulassungsverfahrens eine andere Studie beginnen können. Insofern muss ich sagen: Leider ist es so, wie wir das in manchen Situationen schon zu Beginn des AMNOG hatten, als gesagt wurde: Wir brauchen eine neue Übergangsphase, aber das ist offensichtlich doch nicht der Grund, sondern es geht darum, für die Zulassung etwas zu machen, aber nicht für die Nutzenbewertung. Das ist schade, und zwar vor allem schade für die Patientinnen und Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Jetzt würde ich Herrn Holland von AbbVie das Wort geben und dann Frau Kiltz zu der Frage von Frau Teupen. Frau Teupen hatte ausdrücklich gesagt, wir haben keine Daten, aber so Bauchevidenz, was Verträglichkeit, Lebensqualität der Patientinnen und Patienten angeht etc. pp. – Aber zunächst Herr Holland, bitte.

Herr Dr. Holland (AbbVie): Grundsätzlich sind wir ähnlicher Meinung, dass wir als Unternehmen immer bestrebt sind, direkt vergleichende Studien im aktiven Komparator vorzulegen. Wir haben, denke ich, in den vorangegangenen Indikationen sehr gut unter Beweis gestellt, dass wir das tun und diesen Anspruch an uns haben. Nur muss man sagen: Es ist in einem Gesamtgefüge nicht immer machbar und auch nicht immer durchsetzbar. Von der Seite her sind wir in dieser Situation, wie wir sie haben. Wir haben die Evidenzlage, die wir haben, die uns aber wiederum zeigt, dass wir ein gut untersuchtes Präparat mit einem sehr konsistenten Sicherheitsprofil und einer starken Wirksamkeit auf die Hauptmanifestation haben. Wir sehen eine schnelle Reduktion von Schmerz und Entzündung und daraus resultierend eine verbesserte Funktion und krankheitsbasierte Lebensqualität.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Holland. – Dann noch einmal an Frau Kiltz: Gibt es, sage ich mal, nicht evidenzbasiert, aber vom Gefühl her aus Ihrer Sicht Erkenntnisse, die Frau Teupens Frage beantworten könnten? Wie sieht es mit der Lebensqualität der Patienten und anderen Dingen aus?

Frau Dr. Kiltz (DGR): Ich möchte noch einmal darauf hinweisen, dass ich mehr eine Bauchgefühlantwort gebe als eine datenbasierte Antwort. Ich liebe doch gerne, datengestützte Antworten zu geben, das ist argumentativ einfacher.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir auch, nur wir sind wegen des Placebokontrollarms alle gemeinsam auf Bauchevidenz angewiesen.

Frau Dr. Kiltz (DGR): Ja. – Was wir bei den Patienten sowohl unter Studienbedingungen, aber auch in der klinischen Versorgung sehen, ist, dass Schmerz und Funktionseinschränkungen die Hauptkomponenten sind, die die reduzierte Lebensqualität der Patienten bedingen. Eingangs ist schon erwähnt worden, dass wir es überwiegend mit einem recht jungen Patientenkollektiv zu tun haben. In den Studien sind die Patienten häufig 35 bis 45 Jahre alt, in der klinischen Versorgung behandeln wir aber durchaus Patienten ab 20 Jahren aufwärts. Hier sehen wir doch eine sehr deutliche Einschränkung der Lebensqualität. Was wir sowohl unter Biologika als auch JAK-Inhibitoren sehen, ist, dass mit Rückgang der Schmerzsymptomatik und der

inflammatorischen Komponente die Lebensqualität deutlich und auch langanhaltend ansteigt. Das sehen wir auch in der Upadacitinib-Studie. Wir sehen es jetzt in dem begrenzten Umfang, in dem ich selber Patienten behandelt habe – solange ist das Medikament noch nicht zugelassen –, dass die Patienten wirklich sehr schnell ansprechen. Das ist nach meinem Gefühl noch mal wie so eine Art Trigger, dass die Patienten nicht drei Monate warten müssen, bis die erste Schmerzverbesserung zu erreichen ist, sondern schon relativ schnell das Gefühl haben: Ah, da tut sich etwas und dann einfach positiver gestimmt sind und vielleicht deshalb die Lebensqualität gut bewerten. Die körperliche Funktionsfähigkeit steigt auch. Sie nimmt zu, weil die Patienten sich nicht mehr schmerzbedingt weniger bewegen können.

Allerdings die Einschränkung: Die Studie ist in der Biologika-naiven Population gelaufen. In der klinischen Versorgung sehen wir häufiger Patienten, die schon Biologika-erfahren sind, bei denen die Ansprechraten vielleicht etwas anders sein können als in einer bio-naiven Population. Dazu gibt es aber keine Studiendaten. – Ich hoffe, das beantwortet Ihre Frage etwas.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, herzlichen Dank, Frau Kiltz. – Jetzt Frau Bickel, KBV.

Frau Bickel: Ich habe auch eine Frage an Sie, Frau Dr. Kiltz. Sie sprachen eben davon, dass man unbedingt neue Wirkprinzipien braucht. Wir haben es jetzt mit Upadacitinib, mit anderen JAK-Inhibitoren zu tun. Ich habe eine Frage. Wenn ein Patient auf einen TNF-alpha-Blocker unzureichend angesprochen hat, würden Sie definitiv auf ein anderes Wirkprinzip wechseln, oder wechseln Sie auch innerhalb der Wirkstoffe der TNF-alpha-Blocker noch mal den Wirkstoff?

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

Frau Dr. Kiltz (DGR): Die Studienlage zeigt eindeutig, dass, wenn wir switchen, den ersten Switch machen, egal, was wir machen, das nächste Medikament, das wir wählen, wird eine niedrigere Ansprechraten haben, verglichen mit der Ansprechraten des ersten Medikaments. Wenn wir innerhalb des Wirkprinzips wechseln, dann sehen wir zwischen 1., 2., 3., 4., 5. TNF – gibt es ja auch – jeweils immer eine graduelle Abnahme des Therapieansprechens. Wir bevorzugen daher einen Wechsel auf ein anderes Wirkprinzip und lassen uns durch die verschiedenen anderen Manifestationen leiten. Die Patienten haben nicht nur die Achsenskelett-Entzündung, sondern können auch noch Entzündungen im Bereich der Augen-, Darm- und Hautachse haben. Da spielt die Auswahl des Wirkprinzips auch eine Rolle. Aber grundsätzlich tendieren wir dazu, ein anderes Wirkprinzip zu wählen und nicht noch denselben TNF oder wenn wir mit IL17 gestartet sind, noch auf einen zweiten IL17 zu wechseln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Bickel, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Bickel: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Herr Kaiser, IQWiG.

Herr Dr. Kaiser: Eine kurze Nachfrage dazu, Frau Kiltz: Gibt es dazu vergleichende Studien? Können Sie eine dazu zitieren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kiltz.

Frau Dr. Kiltz (DGR): Es gibt keine vergleichenden Studien. Es gibt eine Metaanalyse, die die Ansprechraten und die Gründe für die Ansprechraten untersucht hat. Der sekundäre Wirkverlust ist der größte Grund für den Wechsel, aber auch unerwünschte Wirkungen sind der zweite Baustein, der einen Wechsel bedingen kann. Aber es gibt keinen Vergleich, bei dem dann das Therapieansprechen größer oder kleiner versus IL17 versus TNF ist. Man sieht jeweils nur eine jeweilige Abnahme der Ansprechraten.

Herr Dr. Kaiser: Danke.

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

Frau Ahrens: Guten Tag! Ich habe eine Frage an Frau Dr. Kiltz mit einer Anschlussfrage an den pU. Wie beurteilen Sie das Sicherheitsprofil von Upadacitinib, und zwar vor dem Hintergrund zu dem Sicherheitsprofil der JAK-Inhibitoren als Klasse. Die neuen Sicherheitsdaten von Tofacitinib liegen vor. Das ist ein anderer Wirkstoff, aber aus dieser gleichen Klasse. In der Studie ORAL SURVEILLANCE wurden Sicherheitsbedenken im Hinblick auf die Malignome bestätigt. – Dann quasi im Anschluss für den pU, ob zu Upadacitinib noch Langzeitsicherheitsstudien geplant sind, eventuell auch in anderen Therapiegebieten, um diese Frage näher zu beleuchten. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Ahrens. – Zunächst Frau Kiltz und dann der pU. – Bitte schön, Frau Kiltz.

Frau Dr. Kiltz (DGR): Die Sicherheitsdaten liegen vor, die muss ich, denke ich, nicht noch einmal einzeln aufführen. Aber natürlich spielen in der Verordnung der Medikamente auch die Sicherheitsdaten oder die Bewertung der Sicherheitsdaten durch den verordnenden Arzt eine Rolle. Da müssen wir schon sagen: Wir schauen genau, ob wir das Medikament verordnen können. Bei der rheumatoiden Arthritis gibt es auch eine Altersgrenze, bei der wir vorsichtiger werden. Das haben wir bei der axialen SpA auch als Möglichkeit. Wir sehen bei unseren Patienten eher junge Patienten. Aber natürlich altern unsere Patienten auch und gerade, wenn wir Patienten haben, die schon fünf, sechs Switches hinter sich haben und dann Upadacitinib als letzte Möglichkeit noch übrigbleibt, werden wir auch da tendenziell ältere Patienten einordnen. Wir müssen schauen: Können wir das Nebenwirkungsrisiko vertreten und dem Patienten das entsprechende Medikament empfehlen? Hier würden wir uns als Kliniker auch Langzeitdaten wünschen, um eine Sicherheit zu bekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Kiltz. – Herr Holland, bitte.

Herr Dr. Holland (AbbVie): Einmal zum Thema der Sicherheit in der SELECT-AXIS-1-Studie: In der vorliegenden Studie hatten wir keine Nebenwirkungen im Bereich der thromboembolischen, der kardiovaskulären oder der malignen Ereignisse zur Woche 14. In der Woche 64 gab es einen Patienten, der ein sogenanntes -squamous-cell carcinoma entwickelt hat. Es war eine langjährige Raucherin, 40 Jahre ein Päckchen täglich. Es wurde vom Investigator und vom Adjudication-Committee als nicht studienmedikationsverursacht betrachtet. Wenn wir den Kontext etwas breiter spannen, so haben wir inzwischen aus den anderen Indikationen für Upadacitinib Langzeitsicherheitsdaten viereinhalb Jahre, das sind

über 10.000 Patientenjahre, was für ein so junges Präparat außergewöhnlich viel ist; das wurde in der letzten Woche auf dem Europäischen Rheumakongress publiziert.

Auch hier sehen wir im Vergleich zu Adalimumab keine Erhöhung von kardiovaskulären Ereignissen, von thromboembolischen Ereignissen, keine Erhöhung von schweren Infektionen oder auch von malignen Ereignissen. Natürlich sind wir bestrebt, immer noch längere Sicherheitsdaten zu erheben; deshalb wurde die direkt vergleichende Studie in der rheumatoiden Arthritis, die SELECT-COMPARE-Studie, auf zehn Jahre verlängert. Das heißt, wir werden über zehn Jahre vergleichende Studien im klinischen Setting vorlegen können. Darüber hinaus sind wir auch Teil des deutschen RABBIT-Registers, das der Sicherheit der Therapieoptionen verschrieben hat. Dieses Register unterstützen wir. Seit dem ersten Tag der Zulassung von Upadacitinib werden hier Daten gesammelt, um zu gegebener Zeit entsprechende Langzeitevidenz vorlegen zu können.

Was den angesprochenen Punkt zu Tofacitinib angeht, müssen wir sagen: Bei den JAK-Inhibitoren handelt es sich um kleine Moleküle, die strukturell unterschiedlich sind und dementsprechend distinkte pharmakokinetische und toxikologische Ereignisse oder Eigenschaften haben. Das zeigt sich beispielsweise im unterschiedlichen Selektivitätsprofil der verschiedenen JAK-Inhibitoren, sodass es durchaus vorstellbar ist, dass es Unterschiede im Bereich Wirksamkeit oder in dem von Ihnen angesprochenen Bereich der Sicherheit gibt. Das ist die Situation, die wir haben. Es ist gut untersucht, wir sehen ein unter Adalimumab vergleichbares Sicherheitsprofil über viereinhalb Jahre, über 10.000 Patientenjahre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Holland. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Anschlussfrage an Frau Dr. Kiltz: Sehen Sie das auch eher als Klasseneffekt an, was das Sicherheitsprofil angeht, oder glauben Sie, dass das aufgrund unterschiedlicher Wirkweise etc. möglicherweise eher ein Substanzeffekt von Tofacitinib ist?

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

Frau Dr. Kiltz (DGR): Aufgrund der unterschiedlichen Molekülstrukturen glaube ich eher, dass es ein Substanzeffekt ist. Die Daten sind doch unterschiedlich, sodass ich nicht von einem reinen Klasseneffekt ausgehe. Es wird sicherlich Sicherheitsaspekte geben, die auch innerhalb der Klasse geteilt werden. Aber für die einzelnen Medikamente sehe ich im Moment mehr Hinweise dafür, dass das ein Substanzeffekt sein könnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Kiltz. – Dann schaue ich in die Runde. Gibt es weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Dann würde ich dem pU, wenn Sie es wünschen, noch einmal die Möglichkeit geben, kurz aus Ihrer Sicht auf die wesentlichen Punkte hinzuweisen. Dann müssten wir uns ausloggen und für die nächste Anhörung wieder neu einloggen. – Wer möchte für den pU? – Bitte schön, Frau Claes.

Frau Dr. Claes (AbbVie): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich denke, die wesentlichen Punkte haben wir im Eingangsstatement sehr ausführlich adressiert. Deshalb möchten wir uns zum Ende noch ganz kurzfassen. Wir haben mit der AS sicherlich eine schwere Erkrankung, die mit starken Schmerzen und Beeinträchtigungen einhergeht. Durch Upadacitinib steht nun ein neuer Wirkmechanismus zur Verfügung, der die bestehende Therapielandschaft ergänzt. Die Behandlung mit Upadacitinib führt zu dieser stringenten Krankheitskontrolle mit einer

schnellen und anhaltenden Schmerzreduktion, einer Minderung der Bewegungseinschränkungen und der Verbesserung der Lebensqualität. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben, auch an die klinische Expertin. Ganz herzlichen Dank. Dann würde ich diese Anhörung beenden. Wir müssen jetzt alle rausgehen und uns für die nächste Anhörung wieder einloggen. Die beginnen wir in zwei Minuten. Bis gleich.

Schluss der Anhörung: 10:38 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**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-
medizinischen Fachgesellschaften und der
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
(AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: axiale Spondyloarthritis

Stand: Juli 2020

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

Axiale Spondyloarthritis (Ankylosierende Spondylitis (AS), Nicht-radiographische axiale Spondyloarthritis (nr-axSpA))

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

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

siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

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

nicht angezeigt

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

Beschluss zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Secukinumab vom 02. Juni 2016 in der Teilindikation (a) *Ankylosierende Spondylitis*

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

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Upadacitinib	
Biologika	
Etanercept L04AB01 Enbrel®	<p><i>Axiale Spondyloarthritis</i> <i>Morbus Bechterew (ankylosierende Spondylitis [AS]):</i> Behandlung des schweren aktiven Morbus Bechterew bei Erwachsenen, die unzureichend auf eine konventionelle Behandlung angesprochen haben.</p> <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>
Infliximab L04AB02 z.B. Inflectra®	<p><i>Ankylosierende Spondylitis</i> Inflectra ist indiziert zur Behandlung der schwerwiegenden, aktiven ankylosierenden Spondylitis bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben. [Stand: 09/2016]</p>
Adalimumab L04AB04 Humira®	<p><i>Axiale Spondyloarthritis</i> <i>Ankylosierende Spondylitis (AS)</i> Humira ist indiziert zur Behandlung der schweren aktiven ankylosierenden Spondylitis bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben.</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<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>
<p>Golimumab L04AB06 Simponi®</p>	<p><i>Axiale Spondyloarthritis</i> <i>Ankylosierende Spondylitis (AS)</i> Simponi ist angezeigt zur Behandlung der schweren, aktiven ankylosierenden Spondylitis bei Erwachsenen, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.</p> <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>
<p>Certolizumab Pegol L04AB05. Cimzia®</p>	<p><i>Axiale Spondyloarthritis</i> Cimzia ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer, aktiver axialer Spondyloarthritis, einschliesslich: <i>Ankylosierende Spondylitis (AS)</i> Erwachsene mit schwerer, aktiver ankylosierender Spondylitis, die ungenügend auf nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs) angesprochen haben oder die eine Intoleranz gegenüber NSAIDs besitzen.</p> <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>
<p>Secukinumab L04AC10 Cosentyx®</p>	<p><i>Ankylosierende Spondylitis (AS; Morbus Bechterew)</i> Cosentyx ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben. [Stand: 03/2017]</p> <p><i>Nicht-röntgenologische, axiale Spondyloarthritis (nr-axSpA)</i></p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p>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 Magnetresonanztomographie (MRT), bei Erwachsenen, die unzureichend auf nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben.</p>
<p>Ixekizumab L04AC13 Taltz®</p>	<p>Axiale Spondyloarthritis <i>Ankylosierende Spondylitis (Röntgenologische axiale Spondyloarthritis)</i> Taltz ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.</p> <p><i>Nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis</i> Taltz ist angezeigt 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. [Stand: 07/2020]</p>
<p>Glukokortikoide</p>	
<p>Prednisolon H02AB06 generisch</p>	<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)
<p>Prednison H02AB07 generisch</p>	<p>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) </p>
<p>Triamcinolon H02AB08 Volon®</p>	<p>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); </p>
<p>Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAID/ NSAR) z. B.</p>	
<p>Indometacin M01AB01 generisch</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und anderen entzündlich-rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen (Indomet-ratiopharm®, FI, Stand 05/2013)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Ibuprofen M01AE01 generisch</p>	<p>Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei</p> <ul style="list-style-type: none"> – akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall) – chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthritits) – Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und anderen entzündlich-rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen (Ibuprofen AbZ, FI, Stand 01/2014)
<p>Naproxen M01AE02 generisch</p>	<p>Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei</p> <ul style="list-style-type: none"> – akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall); – chronischen Arthritiden, insbesondere rheumatoider Arthritis/chronischer Polyarthritits; – Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und anderen entzündlich-rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen; (Naproxen acis.FI, Stand 08/2014)
<p>Acemetacin M01AB11 generisch</p>	<p>Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei</p> <ul style="list-style-type: none"> – akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall), – chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthritits), – Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und anderen entzündlich-rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen, (Acemetacin Heumann, FI, Stand 04/2015)
<p>Etoricoxib M01 AH 05 generisch</p>	<p>Etoricoxib Mylan ist angezeigt bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren zur Behandlung von Symptomen bei Reizzuständen degenerativer und entzündlicher Gelenkerkrankungen (Arthrose und rheumatoide Arthritis), Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) sowie von Schmerzen und Entzündungszeichen bei akuter Gichtarthritis. (Stand FI 01/2020)</p>
<p>Celecoxib M01 AH 01 Generisch</p>	<p>Celecoxib Mylan wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von Symptomen bei Reizzuständen degenerativer Gelenkerkrankungen (aktivierte Arthrosen), chronischer Polyarthritits (rheumatoide Arthritis) und Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew). (Stand FI 01/2020)</p>

Quellen: Amis-Datenbank, Fachinformationen.

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: axiale Spondyloarthritis

Auftrag von: Abt. AM

Bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 12. Mai 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	6
2 Systematische Recherche.....	6
3 Ergebnisse.....	7
3.1 G-BA-Beschlüsse / IQWiG-Berichte.....	7
3.2 Cochrane Reviews	8
3.3 Systematische Reviews.....	9
3.4 Leitlinien.....	13
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	39
Referenzen	41
Anhang	43

Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Rheumatology
ADA	Anti-Drug-Antikörper
AGREE	Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
APR	Apremilast
AS	Ankylosierende Spondylitis
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis International Society
ASDAS	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
axSpA	Axiale Spondyloarthritis
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
bDMARD	Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drug
BIW	Twice a Week
BT	Biological Therapy
CEBM	Centre for Evidence Based Medicine
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CI	Confidence Interval
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
CPG	Clinical Practice Guideline
CRP	C-reaktives Protein
csDMARD	Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drug
CT	Computertomographie
DAPSA	Disease Activity in Psoriatic Arthritis Score
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V.
DMARD	Disease-Modifying Antirheumatic Drug
ECRI	ECRI Guidelines Trust
EMBASE	Excerpta Medica Database
EMEUNET	EMering EUlar NETwork

ESR	Erythrozytensedimentationsrate
EULAR	European League Against Rheumatism
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GC	Glucocorticoid
GDG	Guideline Development Group
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GP	General Practitioner
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HLA	Humanes Leukozytenantigen
IBD	Inflammatory Bowel Disease
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IL	Interleukin
IXE	Ixekizumab
LEF	Leflunomid
LoE	Level of Evidence
MC	Multicenter
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MDA	Minimal Disease Activity
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MTX	Methotrexat
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
nr-axSpA	Nicht-radiographische axiale Spondyloarthritis
NSAID	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
OR	Odds Ratio
PAM	Pamidronat
PDE4i	Phosphodiesterase-4-Inhibitor

PRO	Patient-Reported Outcome
QW	Once a Week
RCT	Randomised Controlled Trial
SAA	Spondylitis Association of America
SC	Single center
SEC	Secukinumab
SER	Spanisch Society of Rheumatology
SGB	Sozialgesetzbuch
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SIJ	Sacroiliac Joint
SJC	Swollen Joint Count
SLR	Systematic Literature Review
SPARTAN	Spondyloarthritis Reseach and Treatment Network
SSZ	Sulfasalazin
THL	Thalidomid
TJC	Tender Joint Count
TNF	Tumornekrosefaktor
TNFi	Tumornekrosefaktor-Inhibitor
TOF	Tofacitinib
TRIP	Turn Research into Practice Database
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver axialer Spondyloarthritis (axSpA), bestehend aus:

- a) Ankylosierender Spondylitis (AS): Erwachsene mit aktiver AS, die auf die konventionelle Therapie nicht ausreichend angesprochen haben.
- b) Nicht-radiographischer axialer Spondyloarthritis (nr-axSpA): Erwachsene mit aktiver nr-axSpA mit objektiven Entzündungszeichen, die auf die konventionelle Therapie nicht ausreichend angesprochen haben.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Spondyloarthritis durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 07.04.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, 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.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 670 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 14 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

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)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

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:

older TNF inhibitors, placebo

Endpunkte:

Ankylosing Spondylitis Assessment Study group response criteria 20 (ASAS20)

ASAS20 response is defined as at least 20% improvement in at least three of four evaluated domains (patient global, pain, function, and inflammation) without worsening of more than 20% of the remaining domain.

Recherche/Suchzeitraum:

- Ovid Medline, Ovid CENTRAL, and Ovid EMBASE database from inception to January 2017
- search in clinicaltrials.gov [...] to look for any additional unpublished studies
- the bibliographies of selected review articles and the previous meta-analysis by the Cochrane collaboration were also manually searched

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:

18 RCTs met the eligibility criteria, 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:

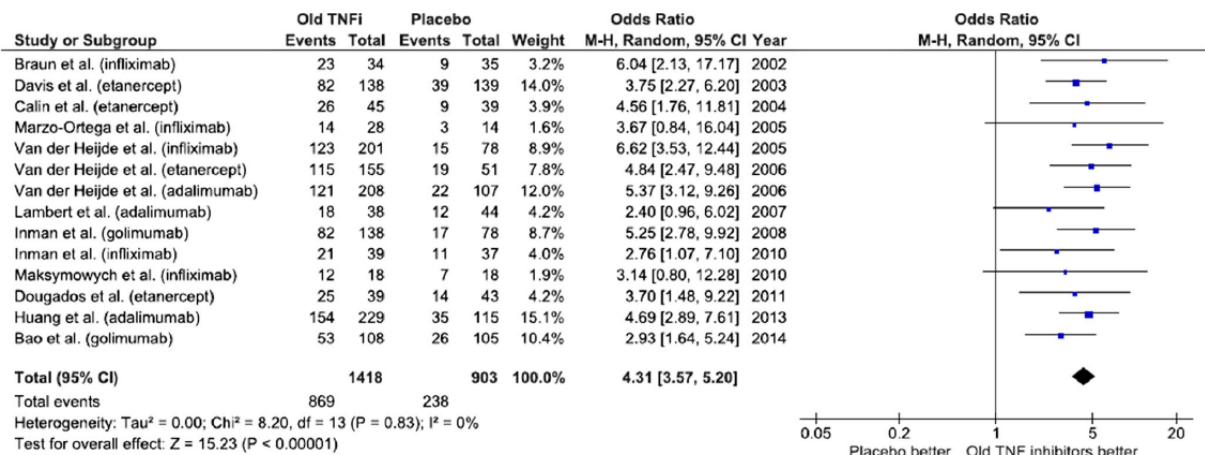
Risk of bias for individual study was low except for unclear risk of selection bias as most studies did not report the process of randomization in detail (siehe Anhang Abbildung 1).

Studienergebnisse:

Direkte Vergleiche

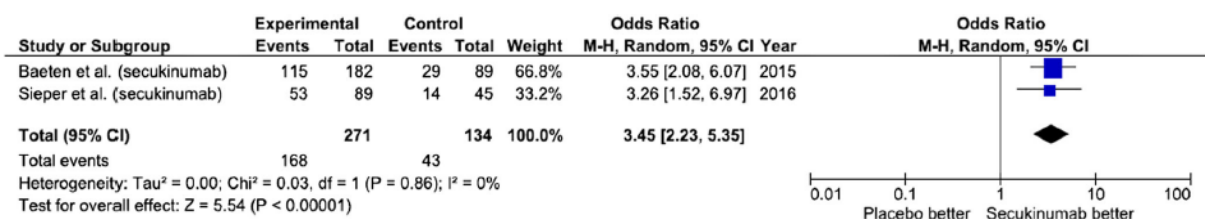
14 trials of older TNF inhibitors were pooled together. The pooled OR of achieving ASAS20 response among older TNF inhibitor-treated patients compared with placebo-treated patients was 4.31 (95% CI, 3.57-5.20). The statistical heterogeneity was low with I^2 of 0%.

Abbildung 1: Forest plot of older TNF inhibitors



The results of 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 I^2 of 0%.

Abbildung 2: Forest plot of secukinumab



Indirekte Vergleiche

Die Ergebnisse aus den indirekten Vergleichen werden nicht berichtet, da die grundlegenden Annahmen von Netzwerk-Metaanalysen nicht adäquat überprüft wurden.

Fazit der Autoren

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 [and] secukinumab [...]. 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

In allen Studien war eine Begleitmedikation mit einer stabilen Dosis von NSAIDs, DMARDs und Kortikosteroiden (darunter eine Studie zusätzlich mit Methotrexat bis 10 mg pro Woche) erlaubt. Tofacitinib ist kein für die Indikation axiale Spondyloarthritis zugelassener Wirkstoff.

Chen C et al., 2016 [1].

Comparative effectiveness of biologic therapy regimes for ankylosing spondylitis – a systematic review and a network meta-analysis

Fragestellung

[...] to assess the comparative efficacy of all available biologic therapy regimens in adults with AS using the technique of network meta-analysis 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- α agent, anti-IL-23 or anti-IL-17 or anti-IL-6 agents

Komparator:

placebo

Endpunkte:

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 were searched from the inception of each database to June 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

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

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

14 RCTs (13 published and NCT00195819) (*siehe Anhang Tabelle 1*)

Charakteristika der Population:

- A total of 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 regarding selection, performance, detection, attrition, and reporting bias (*siehe Anhang Abbildung 2*).

Studienergebnisse:

Two types of meta-analysis were conducted:

- a) direct pairwise meta-analyses using random-effect model
- b) random-effect Bayesian network meta-analyses using Markov chain Monte Carlo methods

Direkte Vergleiche

- 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.
- In the head-to-head trials, etanercept 50 mg QW was comparable to infliximab 5 mg, the effects of etanercept 50 mg QW were substantially equal to that of etanercept 50 mg BIW.
- The direct pairwise meta-analyses were highly heterogeneous in general for all outcomes assessed (*siehe Anhang Abbildungen 3-7*).

Indirekte Vergleiche

Die Ergebnisse aus den indirekten Vergleichen werden nicht berichtet, da die grundlegenden Annahmen von Netzwerk-Metaanalysen nicht adäquat überprüft wurden.

Fazit der Autoren

Most biologic therapy regimes were more effective than placebo regarding all the outcomes assessed, except for secukinumab and tocilizumab.

Kommentare zum Review

Eine Fortführung der Behandlung mit DMARDs und NSAIDs war im Großteil der Studien erlaubt. Tocilizumab ist kein für die Indikation axiale Spondyloarthritis zugelassener Wirkstoff.

3.4 Leitlinien

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh), 2019 [2].

S3-Leitlinie Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen

Zielsetzung

Das Ziel ist [...], die evidenzbasierte Diagnostik und Therapie der axialen SpA darzustellen und damit den Betroffenen die Möglichkeit einer frühzeitigen Diagnosestellung zu eröffnen und die Einleitung einer wissenschaftlich begründeten Therapie zu ermöglichen.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt,
- systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz,
- formale Konsensprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargestellt,
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt,
- regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche in Medline (PubMed) und der Cochrane library durchgeführt. Die systematische Recherche nach Studien wurde auf den Zeitraum 01.10.2011-31.08.2017 beschränkt.

LoE

Für die Bewertung der wissenschaftlichen Evidenz wurden die Oxford Kriterien zugrunde gelegt (*siehe Anhang Tabelle 2*).

GoR

Tabelle 1: Grad der Empfehlung, AB0-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 Ia, Ib oder III. Diese Einstufung zeigt an, dass direkt anwendbare klinische Studien von guter Qualität nicht vorhanden oder nicht verfügbar sind.

Sonstige methodische Hinweise

Methotrexat und Sulfasalazin sind keine für die Indikation axiale Spondyloarthritis zugelassenen Wirkstoffe.

Empfehlungen

Medikamentöse Therapie

Biologika (Biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs))

8-15 Eine Therapie mit Biologika soll bei Patienten mit persistierend hoher entzündlicher Krankheitsaktivität und unzureichendem Ansprechen auf eine NSAR-Therapie oder Unverträglichkeit von NSAR begonnen werden. Dabei sind Unterschiede in der Zulassung für TNF- und IL-17-Inhibitoren zu beachten.

(Empfehlungsgrad A, Evidenz 1++)

Die Wirksamkeit und Sicherheit der TNFi ist bei Patienten mit AS sehr gut belegt [247, 253-283, 421]. Patienten mit totaler Ankylose der Wirbelsäule profitieren ebenfalls von einer Therapie mit TNFi [422] [423]. Die Wirksamkeit und Sicherheit einer Gabe von TNFi ist bei Patienten mit nr-axSpA ebenfalls sehr gut belegt. [424, 425] [426, 427]. Die bei nr-axSpA Patienten bestehende geringere Effektstärke im Vergleich zur AS Population wird durch verschiedene Autoren auf eine heterogenere Population der nr-axSpA Patienten und auf geringere Krankheitsschwere in einigen der kontrollierten Studien zurückgeführt [412, 428]. In der Metaanalyse von Callhoff et al. zeigte sich nach Korrektur für das Publikationsjahr (als Proxy für die Krankheitsschwere) jedoch kein Unterschied zwischen der Effektstärke von TNFi bei AS und nr-axSpA [412].

Die klinische Wirksamkeit von TNFi beginnt meist relativ schnell und hält bei einem größeren Teil der Patienten unter fortlaufender Therapie mehrere Jahre an [435], [436], [152], [424], [437], [438], [439], [440], [441], [442], [443], [423], [444], [445], [446], [425], [447], [448], [449], [450], [451], [452], [252, 380, 387, 427, 453-459]. Fast alle kontrollierten Studien sind unter Einschluss von Patienten mit AS durchgeführt worden. Ausnahmen sind die Studie mit Certolizumab [459], die in der Gesamtgruppe axiale SpA durchgeführt wurde, und Adalimumab [427], die in der Indikation nr-axSpA durchgeführt wurden.

8-16 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.

(Empfehlungsgrad B, Evidenz 1)

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

8-17 Bei Patienten mit extra-muskuloskelettalen Manifestationen, insbesondere bei Vorliegen einer Uveitis, chronisch-entzündlichen Darmerkrankung oder Psoriasis sollte die

unterschiedliche Effektivität der verschiedenen Biologika auf diese Manifestationen beachtet werden.

(Empfehlungsgrad B, Evidenz 1+ / 2b)

8-18 Bei Patienten mit verbleibenden muskuloskelettalen Symptomen unter einer Biologika-Therapie kann eine zusätzliche Therapie mit NSAR erfolgen. (Statement)

8-19 Die Wirksamkeit einer Biologika-Therapie soll nach zwölf Wochen überprüft werden. (Empfehlungsgrad A, Evidenz 1++)

8-20 Bei Patienten, die ein Ansprechen zeigen (BASDAI-Verbesserung um ≥ 2 Punkte (auf einer Skala von 0-10) oder eine Verbesserung im ASDAS um $\geq 1,1$) und bei denen eine positive Expertenmeinung für eine Fortführung vorliegt, kann die Therapie fortgeführt werden. Bei Patienten ohne Ansprechen sollte ein Absetzen in Erwägung gezogen werden.

(Empfehlungsgrad B, Evidenz 2b)

8-21 Eine Empfehlung, ob mit einem TNF-Inhibitor oder mit einem IL-17-Inhibitor begonnen werden soll, kann aufgrund der Studiendaten zur Wirksamkeit auf das Achsen skelett und Sicherheit nicht gegeben werden. Für TNF-Inhibitoren bestehen längere Erfahrungen in der klinischen Anwendung. (Statement)

8-22 Bei nicht-ausreichender Wirksamkeit eines Biologikums und bestehender hoher entzündlicher Krankheitsaktivität sollte der Wechsel auf ein weiteres Biologikum erfolgen.

(Empfehlungsgrad B, Evidenz 2)

8-23 Bei Patienten in anhaltender Remission (mind. für sechs Monate) unter einer Biologikagabe kann eine Dosisreduktion bzw. eine Intervallverlängerung und später eventuell auch das Absetzen des Biologikums erwogen werden.

(Empfehlungsgrad B, Evidenz 2)

Basistherapie (Chemisch-synthetische Disease-modifying antirheumatic drugs (csDMARDs))

8-24 Bei Patienten mit axialer SpA und klinisch führender peripherer Arthritis sollte eine Basistherapie mit Sulfasalazin durchgeführt werden (B). Andere Basistherapeutika wie Methotrexat können alternativ eingesetzt werden (Expertenkonsens).

(Empfehlungsgrad B, Evidenz 1)

Diese Empfehlung basiert auf einer Cochrane Analyse, die einen geringen Effekt der Sulfasalazin Behandlung bei Patienten mit peripherer Arthritis diskutiert hat. Daher wird der Empfehlungsgrad von „A“ auf „B“ herabgestuft.

8-25 Bei Patienten mit AS sollte keine Behandlung der Wirbelsäulensymptomatik mit Methotrexat erfolgen. (Empfehlungsgrad B, Evidenz 1)

Herabstufung des Empfehlungsgrad von „A“ auf „B“, da hier eine Extrapolation der Ergebnisse aus der Evidenzebene 1 vorgenommen wurde.

8-26 Es gibt keine ausreichende Evidenz, eine Kombination von TNF-Inhibitoren mit MTX zur Vermeidung von anti-drug-antibodies (ADAs) zu empfehlen. (Statement)

Glukokortikoide

8-27 Die systemische Langzeitgabe von Glukokortikoiden wird bei Patienten mit Achsenskelettbeteiligung nicht empfohlen. Für die Wirksamkeit einer kurzfristigen Therapie mit Glukokortikoiden gibt es nur sehr begrenzte Evidenz.

(Empfehlungsgrad 0, Evidenz 4)

Invasive Therapie

Injektionen

8-28 Bei Patienten mit axialer SpA und symptomatischer peripherer Arthritis (Statement) oder Enthesitis kann eine lokale Injektion mit Glukokortikoiden erfolgen.

(Empfehlungsgrad 0, Evidenz 1)

Die Empfehlung bezüglich der Enthesitis basiert auf einer einzigen kontrollierten Studie, in der eine Glukokortikoidinjektion gegenüber einer Injektion mit einem TNFi verglichen wird. Randomisierte Studie mit einem Vergleich Glukokortikoidinjektion versus Plazebo fehlen. Daher wird der Empfehlungsgrad von „A“ auf „0“ herabgestuft.

8-29 Bei Patienten mit axialer SpA und symptomatischer florder Sakroiliitis kann eine Glukokortikoidinjektion in das Sakroiliakal-Gelenk erfolgen.

(Empfehlungsgrad 0, Evidenz 4)

152. van der Heijde D, Revicki DA, Gooch KL, Wong RL, Kupper H, Harnam N, 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):R124.

247. Weber U, Zubler V, Pedersen SJ, Rufibach K, Lambert RGW, Chan SM, et al. Development and validation of a magnetic resonance imaging reference criterion for defining a positive sacroiliac joint magnetic resonance imaging finding in spondyloarthritis. *Arthritis Care Res* 2013;65(6):977-985.

252. Pedersen SJ, Poddubny D, Sørensen IJ, Loft AG, Hindrup JS, Thamsborg G, et al. Course of magnetic resonance imaging-detected inflammation and structural lesions in the sacroiliac joints of patients in the randomized, double-blind, placebo-controlled Danish multicenter study of adalimumab in spondyloarthritis, as assessed by the Berlin and Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Methods. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(2):418-429.

253. Baraliakos X, Landewé R, Hermann KG, Listing J, Golder W, Brandt J, et al. Inflammation in ankylosing spondylitis: a systematic description of the extent and frequency of acute spinal changes using magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis* 2005;64:730-734.

254. Rennie WJ, Dhillon, SS, Conner-Spady B, Maksymowych WP, Lambert RGW. Magnetic resonance imaging assessment of spinal inflammation in ankylosing spondylitis: standard clinical protocols may omit inflammatory lesions in thoracic vertebrae. *Arthritis Rheum* 2009;61(9):1187-1193.

255. Appel H, Loddenkemper C, Grozdanovic Z, Ebhardt H, Dreimann M, Hempfing A, et al. Correlation of histopathological findings and magnetic resonance imaging in the spine of patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R143.

256. Jevtic V, Kos-Golja M, Rozman B, McCall I. Marginal erosive discovertebral "Romanus" lesions in ankylosing spondylitis demonstrated by contrast enhanced Gd-DTPA magnetic resonance imaging. *Skeletal Radiol* 2000;29:27-33.

257. Romanus R, Yden S. Destructive and ossifying spondylitic changes in rheumatoid ankylosing spondylitis (pelvo-spondylitis ossificans). *Acta Orthop Scand* 1952;22:88-99.

258. Bennett AN, Rehman A, Hensor EMA, Marzo-Ortega H, Emery P, McGonagle D. Evaluation of the diagnostic utility of spinal magnetic resonance imaging in axial spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60(5):1331-1341.

259. Kenny JB, Hughes PL, Whitehouse GH. Discovertebral destruction in ankylosing spondylitis: the role of computed tomography and magnetic resonance imaging. *Br J Radiol* 1990;63(750):448-455.

260. Kabasakal Y, Garrett SL, Calin A. The epidemiology of spondylodiscitis in ankylosing spondylitis – a controlled study. *Br J Rheumatol* 1996;35(7):660-663.

261. Bennett AN, Rehman A, Hensor EMA, Marzo-Ortega H, Emery P, McGonagle D. The fatty Romanus lesion: a non-inflammatory spinal MRI lesion specific for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69(5):891-894.

262. Braun J, Baraliakos X, Golder W, Hermann KG, Listing J, Brandt J, et al. Analysing chronic spinal changes in ankylosing spondylitis: a systematic comparison of conventional x rays with magnetic resonance imaging using established and new scoring systems. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1046-1055.

263. Braun J, Baraliakos X, Golder W, Brandt J, Rudwaleit M, Listing J, et al. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with Infliximab. *Arthritis Rheum* 2003;48(4):1126-1136.

264. van der Heijde D, Landewé R, Hermann KG, Rudwaleit M, Østergaard M, Ostveen A, et al. Is there a preferred method for scoring activity of the spine by magnetic resonance imaging in ankylosing spondylitis? *J Rheumatol* 2007;34(4):871-873.

265. Maksymowych WP, Inman RD, Salonen D, Dhillon SS, Williams M, Stone M, et al. Spondyloarthritis research consortium of Canada magnetic resonance imaging index for assessment of sacroiliac joint inflammation in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2005;53(5):703-709.
266. Maksymowych WP, Dhillon SS, Park R, Salonen D, Inman RD, Lambert RGW. Validation of the spondyloarthritis research consortium of Canada magnetic resonance imaging spinal inflammation index: Is it necessary to score the entire spine? *Arthritis Rheum* 2007;57(3):501-507.
267. Lukas C, Braun J, van der Heijde D, Hermann KGA, Rudwaleit M, Østergaard M, et al. Scoring inflammatory activity of the spine by magnetic resonance imaging in ankylosing spondylitis: a multireader experiment. *J Rheumatol* 2007;34(4):862-870.
268. Treitl M, Korner M, Becker-Gaab C, Tryzna M, Rieger J, Pfeifer KJ, et al. Magnetic resonance imaging assessment of spinal inflammation in patients treated for ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2008;35(1):126-136.
269. Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, Igelmann M, Kalthoff L, Klink C, et al. The degree of spinal inflammation is similar in patients with axial spondylarthritis who report high or low levels of disease activity: a cohort study. *Ann Rheum Dis* 2012;71(7):1207-1211.
270. Madsen KB, Jurik AG. MRI grading method for active and chronic spinal changes in spondyloarthritis. *Clin Radiol* 2010;65(1):6-14.
271. Weber U, Zubler V, Zhao Z, Lambert RGW, Chan SM, Pedersen SJ, et al. Does spinal MRI add incremental diagnostic value to MRI of the sacroiliac joints alone in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis? *Ann Rheum Dis* 2015;74(6):985-992.
272. Hermann KGA, Baraliakos X, van der Heijde D, Jurik AG, Landewé R, Marzo-Ortega H, et al. Descriptions of spinal MRI lesions and definition of a positive MRI of the spine in axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI study group. *Ann Rheum Dis* 2012;71(8):1278-1788.
273. Rudwaleit M, Schwarzlose S, Hilgert ES, Listing J, Braun J, Sieper J. MRI in predicting a major clinical response to anti-tumour necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2008;67(9):1276-1281.
274. Braun J, Landewé R, Hermann KGA, Han J, Yan S, Williamson P, et al. Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with Infliximab. *Arthritis Rheum* 2006;54(5):1646-1652.
275. Baraliakos X, Brandt J, Listing J, Haibel H, Sörensen H, Rudwaleit M, et al. Outcome of patients with active ankylosing spondylitis after two years of therapy with Etanercept: clinical and magnetic resonance imaging data. *Arthritis Rheum* 2005;53(6):856-863.
276. Baraliakos X, Davis J, Tsuji W, Braun J. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis before and after therapy with the tumor necrosis factor α receptor fusion protein Etanercept. *Arthritis Rheum* 52(4):1216-1223.
277. Sieper J, Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Haibel H, Rudwaleit M, et al. Persistent reduction of spinal inflammation as assessed by magnetic resonance imaging in patients with ankylosing spondylitis after 2 yrs of treatment with the anti-tumour necrosis factor agent Infliximab. *Rheumatology* 2005;44:1525-1530.
278. Jarrett SJ, Sivera F, Cawkwell LS, Marzo-Ortega H, McGonagle D, Hensor E, et al. MRI and clinical findings in patients with ankylosing spondylitis eligible for anti-tumour necrosis factor therapy after a short course of etoricoxib. *Ann Rheum Dis* 2009;68(9):1466-1469.
279. Feydy A, Lavie-Brion MC, Gossec L, Lavie F, Guerini H, Nguyen C, et al. Comparative study of MRI and power Doppler ultrasonography of the heel in patients with spondylarthritis with and without heel pain and in controls. *Ann Rheum Dis* 2012;71(4):498-503.
280. Spadaro A, Iagnocco A, Baccano G, Ceccarelli F, Sabatini E, Valesini G. Sonographic-detected joint effusion compared with physical examination in the assessment of sacroiliac joints in spondylarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68(10):1559-1563.
281. Ünlü E, Pamuk ÖN, Çakir N. Color and duplex Doppler sonography to detect sacroiliitis and spinal inflammation in ankylosing spondylitis. Can this method reveal response to anti-tumor necrosis factor therapy? *J Rheumatol* 2007;34(1):110-116.
282. Aydin SZ, Bas E, Basci O, Filippucci E, Wakefield RJ, Çelikel Ç, et al. Validation of ultrasound imaging for Achilles enthesal fibrocartilage in bovines and description of changes in humans with spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69(12):2165-2168.
283. D'Agostino MA, Aegerter P, Bechara K, Salliot C, Judet O, Chimenti MS, et al. How to diagnose spondyloarthritis early? Accuracy of peripheral enthesitis detection by power Doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis* 2011;70(8):1433-1440.
380. Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, Rudwaleit M, Mazurov VI, Myasoutova L, 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;73:101-107.
387. Dougados M, Wood E, Combe B, Schaevebeke T, Miceli-Richard C, Berenbaum F, et al. Evaluation of the nonsteroidal anti-inflammatory drug-sparing effect of etanercept in axial spondyloarthritis: results of the multicenter, randomized double-blind, placebo-controlled SPARSE study. *Arthritis Res Ther* 2014;16(6):481.
412. Callhoff J, Sieper J, Weiß A, Zink A, Listing J. Efficacy of TNF α blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015;74(6):1241-1248.
421. Ren L, Luo R, Li J, Tang R, Zhu S, Wan L. Efficacy of antitumor necrosis factor(α) agents on patients with ankylosing spondylitis. *Am J Med Sci* 2013;346(6):455-461.
422. van der Heijde D, Pangan AL, Schiff MH, Braun J, Borofsky M, Torre J, et al. Adalimumab effectively reduces the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in patients with total spine ankylosis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1218-1221.
423. Dougados M, Braun J, Szanto S, Combe B, Elbaz M, Geher P, et al. Efficacy of etanercept on rheumatic signs and pulmonary function tests in advanced ankylosing spondylitis: results of a randomised double-blind placebo-controlled study (SPINE). *Ann Rheum Dis* 2011;70(5):799-804.

424. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Heldmann F, Wong RL, Kupper H, et al. Efficacy of Adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis. *Arthritis Rheum* 2008;58(7):1981-1991.
425. Song IH, Hermann KG, Haibel H, Althoff CE, Listing J, Burmester GR, 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):590-596.
426. Barkham N, Keen HI, Coates LC, O'Connor P, Hensor E, Fraser AD, 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):946-954.
427. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, Maksymowych WP, Brown MA, 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* 2013;72(6):815-822.
428. Corbett M, Soares M, Jhuti G, Rice S, Spackman E, Sideris E, et al. Tumour necrosis factor- α inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2016;20(9).
435. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BAC, Braun J, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2006;54(7):2136-2146.
436. van der Heijde D, Schiff MH, Sieper J, Kivitz AJ, Wong RL, Kupper H, 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):922-929.
437. Davis JC Jr, van der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (Etanercept) for treating ankylosing spondylitis. A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003;48(11):3230-3236.
438. Davis JC, van der Heijde DM, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg D, et al. Sustained durability and tolerability of etanercept in ankylosing spondylitis for 96 weeks. *Ann Rheum Dis* 2005;64(11):1557-1562.
439. Davis JC Jr, van der Heijde DM, Braun J, Dougados M, Clegg DO, Kivitz AJ, et al. Efficacy and safety of up to 192 weeks of etanercept therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2008;67(3):346-352.
440. Calin A, Dijkmans BAC, Emery P, Hakala M, Kalden J, Leirisalo-Repo M, et al. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1594-1600.
441. Dijkmans B, Emery P, Hakala M, Leirisalo-Repo M, Mola EM, Paolozzi L, et al. Etanercept in the longterm treatment of patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2009;36(6):1256-1264.
442. Martín-Mola E, Sieper J, Leirisalo-Repo M, Dijkmans BA, Vlahos B, Pedersen R, 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):238-245.
443. van der Heijde D, Da Silva JC, Dougados M, Geher P, van der Horst-Bruinsma I, Juanola X, et al. Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1572-1577.
444. Dougados M, Combe B, Braun J, Landewé R, Sibilia J, Cantagrel A, 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):1430-1435.
445. Navarro-Sarabia F, Fernández-Sueiro JL, Torre-Alonso JC, Gratacos J, Queiro R, Gonzalez C, et al. High-dose etanercept in ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomized, double blind, controlled multicentre study (LOADET study). *Rheumatology* 2011;50(10):1828-1837.
446. Braun J, van der Horst-Bruinsma IE, Huang F, Burgos-Vargas R, Vlahos B, Koenig AS, 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):1543-1551.
447. Inman RD, Davis JC Jr, van der Heijde D, Diekman L, Sieper J, Kim SI, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2008;58(11):3402-3412.
448. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, et al. Treatment of ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002;359(9313):1187-1193.
449. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Burmester G, et al. Two year maintenance of efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:229-234.
450. Braun J, Baraliakos X, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, et al. Persistent clinical response to the anti-TNF- α antibody infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 3 years. *Rheumatology* 2005;44:670-676.
451. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Fritz C, Alten R, Burmester G, et al. Persistent clinical efficacy and safety of anti-tumour necrosis factor α therapy with infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 5 years: evidence for different types of response. *Ann Rheum Dis* 2008;67:340-345.
452. Baraliakos X, Listing J, Fritz C, Haibel H, Alten R, Burmester GR, et al. Persistent clinical efficacy and safety of infliximab in ankylosing spondylitis after 8 years – early clinical response predicts long-term outcome. *Rheumatology* 2011;50:1690-1699.
453. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, 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):582-591.
454. Heldmann F, Brandt J, van der Horst-Bruinsma I, Landewé R, Sieper J, Burmester G, et al. The European Ankylosing Spondylitis Infliximab Cohort (EASIC): a European multicentre study for long term outcomes in patients with ankylosing spondylitis treated with infliximab. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29(4):672-680.
455. Bao C, Huang F, Khan MA, Fei K, Wu Z, Han C, et al. Safety and efficacy of golimumab in Chinese patients with active ankylosing spondylitis: 1-year results of a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial.

456. Deodhar A, Reveille JD, Harrison DD, Kim L, Lo KH, Leu JH, et al. Safety and efficacy of golimumab administered intravenously in adults with ankylosing spondylitis: results through week 28 of the GO-ALIVE study. *J Rheumatol* 2018;45(3):341-348.

457. Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, Braun J, Maksymowych WP, Citera G, et al. Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol* 2014;66(8):2091-2102.

458. Huang F, Gu J, Zhu P, Bao C, Xu J, Xu H, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Chinese adults with active ankylosing spondylitis: results of a randomised, controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73(3):587-594.

459. Landewé R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondylarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled phase 3 study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:39-47.

Ward MM et al., 2019 [14].

American College of Rheumatology (ACR)

Spondylitis Association of America (SAA)

Spondyloarthritis Research and Treatment Network (SPARTAN)

2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis

Zielsetzung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt,
- systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz,
- formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt,
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt,
- weder Gültigkeit, noch Verfahren zur Überwachung und Aktualisierung beschrieben.

Recherche/Suchzeitraum:

OVID Medline (since 1946), PubMed (since its inception in the mid-1960s), and the Cochrane Library, including Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), were searched from the beginning of each database through September 9, 2017, and update searches were conducted on February 28, 2018.

LoE

The quality of evidence for each outcome was evaluated by reviewers using GRADE quality assessment criteria. GRADE specifies four categories in which the quality of evidence may be rated: high, moderate, low, and very low.

Tabelle 2: GRADE Working Group grades of evidence definitions

High quality	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
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.
Very low quality	We are very uncertain about the estimate.

GoR

- A recommendation could be either in favour or against the proposed intervention and either strong or conditional.
- According to GRADE, a recommendation is categorized as strong if the panel is very confident that benefits of an intervention clearly outweigh the harms (or vice versa), that the quality of evidence is high, and that future research will likely not alter the conclusion. Strong recommendations can also be based on less evidence when there is substantial concern for risk of harm.
- Strong recommendations do not imply large clinical benefits from the intervention, but rather confidence in the evidence base.
- A conditional recommendation denotes uncertainty regarding the balance of benefits and harms, such as when the evidence quality is low or very low, or when the decision is sensitive to individual patient preferences, or when costs are expected to impact the decision. Thus, conditional recommendations refer to decisions in which incorporation of patient preferences is a particularly essential element of decision making.
- Judgments are based on the experience of the clinician panel members in shared decision making with their patients, as well as the experience and perspectives of the two patient panel members.
- Following ACR policy, the cost of an intervention was not formally considered in developing recommendations.

Sonstige methodische Hinweise

Methotrexat, Sulfasalazin und Tofacitinib sind keine für die Indikation axiale Spondyloarthritis zugelassenen Wirkstoffe.

Empfehlungen

Recommendations for adults with active AS

Summary of the main recommendations (siehe Anhang Abbildung 8)

We strongly recommend treatment with NSAIDs over no treatment with NSAIDs.

(Level of evidence: Low)

We conditionally recommend continuous treatment with NSAIDs over on-demand treatment with NSAIDs (PICO 1). *(Level of evidence: Low to moderate)*

The efficacy of NSAIDs for symptom improvement in active AS has been established in many controlled trials. Evidence that continuous NSAID use results in slower rates of spinal fusion on radiographs over 2 years compared to on-demand NSAID use is inconsistent, with results of

one trial of celecoxib suggesting less progression with continuous use, and one trial of diclofenac indicating no difference in progression (12,13). Despite the uncertainty regarding potential disease-modifying effects, the committee conditionally favored continuous use of NSAIDs in patients with active AS, primarily for controlling disease activity. The decision to use NSAIDs continuously may vary depending on the severity of symptoms, patient preferences, and comorbidities, particularly gastrointestinal and kidney comorbidities, and cardiovascular disease.

We do not recommend any particular NSAID as the preferred choice.

(Level of evidence: Low to moderate)

In adults with active AS despite treatment with NSAIDs, we conditionally recommend treatment with sulfasalazine, methotrexate, or tofacitinib over no treatment with these medications. Sulfasalazine or methotrexate should be considered only in patients with prominent peripheral arthritis or when TNFi are not available. *(Level of evidence: Low to moderate)*

Treatment with sulfasalazine is recommended primarily for patients with prominent peripheral arthritis and few or no axial symptoms. However, TNFi may provide a better option for these patients. Evidence for the efficacy of sulfasalazine is based on 8 older controlled trials that showed benefit for peripheral arthritis.

Although a recent placebo-controlled trial of sulfasalazine demonstrated improvement in axial symptoms, and modest clinical and imaging responses were seen in a second trial, the preponderance of evidence indicates that sulfasalazine has little benefit for axial symptoms (14,15). Sulfasalazine may have a role in treating patients who have contraindications to TNFi, those who decline treatment with TNFi, or those with limited access to TNFi. Three trials of methotrexate with negative results tested doses of ≤ 10 mg weekly, and the lack of benefit may reflect the low doses used (16-18). One uncontrolled study of methotrexate 20 mg weekly showed no improvement in axial symptoms, but a decrease in swollen joint count (19). Treatment with methotrexate may be considered for patients with predominately peripheral arthritis, although among nonbiologics, there is more evidence supporting the use of sulfasalazine. A phase II study of tofacitinib showed benefit in both clinical and imaging outcomes of axial disease over 12 weeks (20). Use of tofacitinib could be another option, although the results of phase III trials are not available. Leflunomide, apremilast, thalidomide, and pamidronate are not recommended.

In adults with active AS despite treatment with NSAIDs, we conditionally recommend treatment with TNFi over treatment with tofacitinib. *(Level of evidence: Very low)*

In adults with active AS despite treatment with NSAIDs, we strongly recommend treatment with TNFi over no treatment with TNFi. *(Level of evidence: High)*

We do not recommend any particular TNFi as the preferred choice.

(Level of evidence: Moderate)

The efficacy of TNFi in patients with active AS has been demonstrated in 24 randomized controlled trials, most of which were short-term (6 months or shorter) placebo-controlled studies. Improvements were shown in patient-reported outcomes, composite response criteria, and spine and sacroiliac inflammation on magnetic resonance imaging (MRI). The panel judged that the evidence justified a strong recommendation for use of TNFi in patients whose AS remained active despite treatment with NSAIDs. Indirect comparisons in network meta-analyses of clinical trials have not showed clinically meaningful differences in short-term efficacy among TNFi in the treatment of active AS. Direct comparisons among these medications are limited to a trial of

inliximab versus its biosimilar, and a very small open-label trial of infliximab versus etanercept (22,23). The panel judged that the evidence did not support preference of 1 TNFi over any other for the typical patient.

In adults with active AS despite treatment with NSAIDs, we strongly recommend treatment with secukinumab or ixekizumab over no treatment with secukinumab or ixekizumab.

(Level of evidence: High)

In adults with active AS despite treatment with NSAIDs, we conditionally recommend treatment with TNFi over treatment with secukinumab or ixekizumab.

(Level of evidence: Very low)

In adults with active AS despite treatment with NSAIDs, we conditionally recommend treatment with secukinumab or ixekizumab over treatment with tofacitinib.

(Level of evidence: Very low)

The use of secukinumab and ixekizumab in patients with active AS is supported by data from large placebo-controlled trials. The panel recommended use of TNFi over secukinumab or ixekizumab based on greater experience with TNFi and familiarity with their long-term safety and toxicity. Similarly, the panel judged that TNFi, secukinumab, or ixekizumab should be used over tofacitinib, given the larger evidence base for TNFi, secukinumab, and ixekizumab. In patients with coexisting ulcerative colitis, if treatment with TNFi is not an option, tofacitinib should be considered over secukinumab or ixekizumab. Interleukin-17 (IL-17) inhibitors have not been shown to be efficacious in IBD, although tofacitinib is an approved treatment for ulcerative colitis (26,27).

In adults with active AS despite treatment with NSAIDs and who have contraindications to TNFi, we conditionally recommend treatment with secukinumab or ixekizumab over treatment with sulfasalazine, methotrexate, or tofacitinib. *(Level of evidence: Low)*

No studies have directly compared the risks and benefits of treatment alternatives in patients who have contraindications to treatment with TNFi. The panel favored treatment with secukinumab or ixekizumab over treatment with sulfasalazine or methotrexate based on a higher likelihood of benefit, but this recommendation was conditional on the specific contraindication. If the contraindication to TNFi use was the presence of congestive heart failure or demyelinating disease, secukinumab or ixekizumab was preferred, since these medications have not been shown to worsen these conditions. If the contraindication to TNFi use was tuberculosis, other chronic infection, or a high risk of recurrent infections, sulfasalazine was preferred over secukinumab, ixekizumab, and tofacitinib. In these cases, efforts to mitigate the infections should be undertaken so that TNFi might safely be used. Treatment with rituximab, abatacept, ustekinumab, or IL-6 inhibitors is not recommended, even in patients with contraindications to TNFi, due to lack of effectiveness.

In adults with active AS despite treatment with the first TNFi used, we conditionally recommend treatment with secukinumab or ixekizumab over treatment with a different TNFi in patients with primary nonresponse to TNFi. *(Level of evidence: Very low)*

In adults with active AS despite treatment with the first TNFi used, we conditionally recommend treatment with a different TNFi over treatment with a non-TNFi biologic in patients with secondary nonresponse to TNFi. *(Level of evidence: Very low)*

In adults with active AS despite treatment with the first TNFi used, we strongly recommend against switching to treatment with a biosimilar of the first TNFi.

(Level of evidence: Very low)

In adults with active AS despite treatment with the first TNFi used, we conditionally recommend against the addition of sulfasalazine or methotrexate in favor of treatment with a new biologic.

(Level of evidence: Very low)

Direct comparisons of treatment strategies for patients who do not have or sustain adequate responses to their first TNFi have not been reported, and the recommendations are based on the panel's consideration of indirect comparisons among the available treatment options. Data from observational studies suggest that 25-40% of patients who switch from one TNFi to another will have a meaningful response (e.g., 50% improvement in Bath AS Disease Activity Index) to the second TNFi (28-30). However, not all patients in these studies switched TNFi because of ineffectiveness. The panel judged that treatment should differ for patients who had a primary nonresponse to TNFi and those with secondary nonresponse to TNFi.

In cases of nonresponse (primary or secondary), the panel recommended against switching to the biosimilar of the first TNFi (e.g., switching from originator infliximab to infliximab-dyyb), as the clinical response would not be expected to be different. The panel also recommended against the addition of sulfasalazine or methotrexate to TNFi in cases of nonresponse to TNFi, judging any benefit would likely be marginal. The addition of sulfasalazine could be considered in the rare patient whose axial symptoms are well-controlled with TNFi but who has active peripheral arthritis.

We strongly recommend against treatment with systemic glucocorticoids.

(Level of evidence: Very low)

In adults with isolated active sacroiliitis despite treatment with NSAIDs, we conditionally recommend treatment with locally administered parenteral glucocorticoids over no treatment with local glucocorticoids. *(Level of evidence: Very low)*

In adults with stable axial disease and active enthesitis despite treatment with NSAIDs, we conditionally recommend using treatment with locally administered parenteral glucocorticoids over no treatment with local glucocorticoids. Peri-tendon injections of Achilles, patellar, and quadriceps tendons should be avoided. *(Level of evidence: Very low)*

In adults with stable axial disease and active peripheral arthritis despite treatment with NSAIDs, we conditionally recommend using treatment with locally administered parenteral glucocorticoids over no treatment with local glucocorticoids.

(Level of evidence: Very low)

Recommendations for adults with active or stable AS

In adults receiving treatment with TNFi, we conditionally recommend against co-treatment with low-dose methotrexate. *(Level of evidence: Low)*

In rheumatoid arthritis, the likelihood of TNFi discontinuation is lower among patients who receive co-treatment with methotrexate, perhaps by reducing the development of antidrug antibodies (31). In AS, it is less clear whether the duration of TNFi use, and by inference their effectiveness, is similarly prolonged (32). Data from observational studies are conflicting, although some studies, primarily of infliximab, showed longer TNFi treatment when methotrexate was co-administered. Clinical responses were not greater among patients who received co-treatment with methotrexate. In the absence of convincing evidence of benefit, and

due to greater burden for patients, the panel recommended against routine co-administration of methotrexate with TNFi, although its use could be considered in patients treated with infliximab.

Recommendations for adults with active nonradiographic axial SpA

Parallel questions on pharmacologic treatment were investigated for patients with nonradiographic axial SpA. There were no relevant published data for 19 questions. There was high-quality evidence only for the use of TNFi in nonradiographic axial SpA, which was examined in several clinical trials. Low-quality or very low-quality evidence from single studies suggested no differences in outcomes among different TNFi in nonradiographic axial SpA, high likelihood of relapse following discontinuation of TNFi, and no association between co-treatment with nonbiologics and TNFi persistence. Therefore, the recommendations for nonradiographic axial SpA were largely extrapolated from evidence in AS. The recommendations were identical in both patient groups with 1 notable exception: treatment with secukinumab or ixekizumab was strongly recommended over no treatment with secukinumab or ixekizumab in patients with AS, while use of these medications was conditionally recommended in patients with nonradiographic axial SpA, because trials in nonradiographic axial SpA have not been reported. Evidence on tofacitinib in nonradiographic axial SpA has not been reported.

We strongly recommend treatment with NSAIDs over no treatment with NSAIDs.

(Level of evidence: Very low)

We conditionally recommend continuous treatment with NSAIDs over on-demand treatment with NSAIDs. *(Level of evidence: Very low)*

We do not recommend any particular NSAID as the preferred choice.

(Level of evidence: Very low)

In adults with active nonradiographic axial SpA despite treatment with NSAIDs, we conditionally recommend treatment with sulfasalazine, methotrexate, or tofacitinib over no treatment with these medications. *(Level of evidence: Very low)*

In adults with active nonradiographic axial SpA despite treatment with NSAIDs, we strongly recommend treatment with TNFi over no treatment with TNFi.

(Level of evidence: High)

We do not recommend any particular TNFi as the preferred choice.

(Level of evidence: Very low)

In adults with active nonradiographic axial SpA despite treatment with NSAIDs, we conditionally recommend treatment with TNFi over treatment with tofacitinib.

(Level of evidence: Very low)

In adults with active nonradiographic axial SpA despite treatment with NSAIDs, we conditionally recommend treatment with secukinumab or ixekizumab over no treatment with secukinumab or ixekizumab. *(Level of evidence: Very low)*

In adults with active nonradiographic axial SpA despite treatment with NSAIDs, we conditionally recommend treatment with TNFi over treatment with secukinumab or ixekizumab.

(Level of evidence: Very low)

In adults with active nonradiographic axial SpA despite treatment with NSAIDs, we conditionally recommend treatment with secukinumab or ixekizumab over treatment with tofacitinib.

(Level of evidence: Very low)

In adults with active nonradiographic axial SpA despite treatment with NSAIDs and who have contraindications to TNFi, we conditionally recommend treatment with secukinumab or ixekizumab over treatment with sulfasalazine, methotrexate, or tofacitinib.

(Level of evidence: Very low)

In adults with active nonradiographic axial SpA and primary nonresponse to the first TNFi used, we conditionally recommend switching to secukinumab or ixekizumab over switching to a different TNFi. *(Level of evidence: Very low)*

In adults with active nonradiographic axial SpA and secondary nonresponse to the first TNFi used, we conditionally recommend switching to a different TNFi over switching to a non-TNFi biologic. *(Level of evidence: Very low)*

In adults with active nonradiographic axial SpA despite treatment with the first TNFi used, we strongly recommend against switching to the biosimilar of the first TNFi.

(Level of evidence: Very low)

In adults with active nonradiographic axial SpA despite treatment with the first TNFi used, we conditionally recommend against the addition of sulfasalazine or methotrexate in favor of treatment with a different biologic. *(Level of evidence: Very low)*

We strongly recommend against treatment with systemic glucocorticoids.

(Level of evidence: Very low)

In adults with isolated active sacroiliitis despite treatment with NSAIDs, we conditionally recommend treatment with local glucocorticoids over no treatment with local glucocorticoids.

(Level of evidence: Very low)

12. Wanders A, van der Heijde D, Landewé R, Béhier JM, Calin A, Olivieri I, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:1756-1765.

13. Sieper J, Listing J, Poddubnyy D, Song IH, Hermann KG, Callhoff J, et al. Effect of continuous versus on-demand treatment of ankylosing spondylitis with diclofenac over 2 years on radiographic progression of the spine: results from a randomised multicentre trial (ENRADAS). *Ann Rheum Dis* 2016;75:1438-1443.

14. Khanna Sharma S, Kadiyala V, Naidu G, Dhir V. A randomized controlled trial to study the efficacy of sulfasalazine for axial disease in ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis* 2018;21:308-314.

15. Song IH, Hermann KG, Haibel H, Althoff CE, Listing J, Burmester GR, 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;70:590-596.

16. Altan L, Bingol U, Karakoc Y, Aydinler S, Yurtkuran M, Yurtkuran M. Clinical investigation of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2001;30:255-259.

17. Roychowdhury B, Bintley-Bagot S, Bulgen DY, Thompson RN, Tunn EJ, Moots RJ. Is methotrexate effective in ankylosing spondylitis? *Rheumatology* 2002;41:1330-1332.

18. Gonzalez-Lopez L, Garcia-Gonzalez A, Vazquez-Del-Mercado M, Muñoz-Valle JF, Gamez-Nava JI. Efficacy of methotrexate in ankylosing spondylitis: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 2004;31:1568-1574.

19. Haibel H, Brandt HC, Song IH, Brandt A, Listing J, Rudwaleit M, et al. No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16-week open-label trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66:419-421.

20. Van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC, Drescher E, Fleishaker D, Hendriks T, et al. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1340-1347.

22. Park W, Hrycaj P, Jeka S, Kovalenko V, Lysenko G, Miranda P, 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;72:1605-1612.

23. Giardina AR, Ferrante A, Ciccia F, Impastato R, Miceli MC, Principato A, et al. A 2-year comparative open label randomized study of efficacy and safety of etanercept and infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2010;30:1437-1440.

26. Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, Vandemeulebroecke M, Reinisch W, Higgins PD, et al. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut* 2012;61:1693-1700.

27. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2017;376:1723-1736.

28. Rudwaleit M, Van den Bosch F, Kron M, Kary S, Kupper H. Effectiveness and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis and history of anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R117.
29. Paccou J, Solau-Gervais E, Houvenagel E, Salleron J, Luraschi H, Philippe P, et al. Efficacy in current practice of switching between anti-tumor necrosis factor- α agents in spondyloarthropathies. *Rheumatology* 2011;50:714–720.
30. Ciurea A, Exer P, Weber U, Tamborini G, Steininger B, Kissling RO, 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.
31. Souto A, Maneiro JR, Gomez-Reino JJ. Rate of discontinuation and drug survival of biologic therapies in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of drug registries and health care databases. *Rheumatology* 2015;55:523-534.
32. Heiberg MS, Koldingsnes W, Mikkelsen K, Rodevand E, Kaufmann C, Mowinckel P, et al. The comparative one-year performance of anti-tumor necrosis factor α drugs in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: results from a longitudinal, observational, multicenter study. *Arthritis Care Res* 2008;59:234-240.

Spanish Society of Rheumatology (SER), 2018 [10].

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

Zielsetzung

In order to reduce variability in clinical practice and to improve patient care and quality of life for those with axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis, the Spanish Society of Rheumatology (SER) has fostered the development of clinical practice guideline (CPG) under the aegis of a multidisciplinary team of professionals involved in the care of such patients.

SER, as sponsor of this guideline, hopes to promote effective, safe, and coordinated decision making on therapeutic interventions for patients suffering from axSpA and PsA.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt,
- systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz,
- Konsensusfindung erwähnt, aber nicht detailliert beschrieben,
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt,
- einzelne Aspekte zum Aktualisierungsverfahren fehlen.

Recherche/Suchzeitraum:

- A literature search was carried out using the MEDLINE database (via PubMed), EMBASE (Elsevier), the Cochrane Library (Wiley Online Library), and Cinahl (EBSCOhost).
- The question regarding physiotherapy was researched in PEDro (Physiotherapy Evidence Database).
- Literature and database searches were limited to those studies published after the creation of ESPOGUIA 2009, i.e., from the beginning of 2008. These searches were completed at the end of 2014.
- [...] if the results proved to be poor or inconsequential, then a supplemental search by hand among the bibliography in the most relevant documents was conducted. Further material was

included after consulting with investigators and reviewers. This helped identify those studies published since the initial search until the current guideline were created, 2015.

LoE

The level of scientific evidence was evaluated using a modified version of the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM) system.

GoR

The strength of each recommendation was evaluated using a modified version of CEBM.

Tabelle 3: 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

Sonstige methodische Hinweise

Sulfasalazin und Tocilikumab sind keine für die Indikation axiale Spondyloarthritis zugelassenen Wirkstoffe.

Empfehlungen

In patients with axial spondyloarthritis, does early pharmacological intervention improve functional capacity, structural damage and quality of life?

As soon as axial spondyloarthritis has been diagnosed we recommend commencement of pharmacological treatment. (Grade D recommendation)

There is insufficient evidence on the effectiveness of early pharmacological treatment for patients with axial spondyloarthritis (56-61). (*Evidence level 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 (57, 62, 63). (*Evidence level 2b, 4*)

In patients with non-radiographic axial spondyloarthritis, what is the effectiveness of different biological therapies compared with placebo or traditional DMARDs? What is the relative effectiveness of the different biological therapies?

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)

Biological therapies with anti-TNF (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, infliximab, and golimumab) have proven effective in treating non-radiographic axial spondyloarthritis (57, 62, 70, 75-78). (*Evidence level 1b*)

Biological agents such as adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, infliximab, and golimumab, versus placebo, contribute to (57, 62, 70, 75-78):

- Minimizing inflammatory activity.
- Improving functional capacity. (*Evidence level 1b*)

The latest SER Consensus also recommends biological therapy commencement in patients with Nr-axSpA when accompanied by high CRP and/or signs of inflammation in MRI (98). [4]

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)

In non-radiographic axial spondyloarthritis, the biological agent tocilizumab does not improve clinical or functional parameters that have not previously responded to treatment with anti-TNF (79). (Evidence level 4)

In patients with axial spondyloarthritis, what are the prognostic factors regarding response to biological treatment?

Assessment of the predictive factors of response should be considered when indicating biological therapy; however, it is in no way compulsory for treatment application. (Grade D recommendation)

Response predictive factors identified include: age, gender, smoking, weight, disease activity (including MRI), functional capacity, disease evolution time and HLA B27 (57, 70, 99-104). (Evidence level 2b, 3, 4)

In patients with axial spondyloarthritis, does pharmacological intervention with biological therapy control structural damage progression and axial radiographic lesion?

Predictive factors of structural damage progression should be assessed in the biological therapy indication. (Grade D recommendation)

Biological therapy is efficient in reducing vertebral and sacroiliac bone inflammation. Recent data suggest BT is also efficient in reducing radiographic progression in SpA (76, 89, 90, 106-108). (Evidence level 1b)

Among the predictive factors of structural damage are: basal radiographic damage, MRI affectation, gender, smoking and disease activity (109-111). (Evidence level 2b)

In patients with with axSpA who failed to respond to anti-TNF, would the intervention with another anti-TNF or biological therapy be efficient?

After failure to a first anti-TNF, the patient should be treated with another anti-TNF or anti-IL17A. (Grade D recommendation)

Treatment with a second anti-TNF in patients with AS who have failed to a previous anti-TNF is effective in a high percentage of patients (up to 30-50%). However, the clinical response observed is less than that experienced by patients receiving a first anti-TNF (120-125). (Evidence level 4)

Evidence evaluating the efficacy of the change to a third anti-TNF in patients with SpA is very limited (120-122). (Evidence level 4)

Treatment with Secukinumab in patients with SpA who failed an anti-TNF is efficient in a high percentage of patients (up to 30-50%). The response is lower than observed in patients anti-TNF-naïve (126). (Evidence level 4)

In patients with axial spondyloarthritis, is it possible to stop treatment with anti-TNF?

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 (129-133). (*Evidence level 4*)

In patients with axial spondyloarthritis, is it possible to reduce the dosage of anti-TNF?

The possibility of reducing the anti-TNF drug dose in patients with axSpA, who have achieved remission or maintain low disease activity, should be considered. (*Grade D recommendation*)

In the event of disease activity increase in patients whose anti-TNF dose was reduced, an increase should be considered returning to previous or standard dosage. (*Grade D 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 (134-141). (*Evidence level 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 (134-141). (*Evidence level 2b, 4*)

In patients with ankylosing spondylitis, does the use of biological agents, compared with sulfasalazine, reduce the number of uveitis recurrences and does it improve visual prognosis?

The guideline development group believes that in patients with ankylosing spondylitis, the use of anti-TNF, especially monoclonal antibodies, is effective in reducing the number of uveitis recurrences and improving visual prognosis. However, its superiority (or inferiority) in comparison with sulfasalazine cannot be established based on current scientific evidence. (*Grade D recommendation*)

Studies evaluating the effectiveness of biologics, compared with sulfasalazine, in reducing the number of uveitis recurrences and improving visual prognosis in patients with ankylosing spondylitis are scarce. Etanercept has not shown any superiority over the short term. For other anti-TNF drugs, there is no comparative evidence (148). (*Evidence level 1b-*)

56. Cinar M, Dinc A, Simsek I, Erdem H, Koc B, Pay S, et al. Evaluation of the short-term efficacy of NSAIDs on patients with active ankylosing spondylitis in daily practice: a 3-month, longitudinal, observational study. *Rheumatol Int* 2010;30(3):331-340.
57. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Heldmann F, Wong RL, Kupper 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):1981-1991.
58. Lord PAC, Farragher TM, Lunt M, Watson KD, Symmons DP, Hyrich KL. Predictors of response to anti-TNF therapy in ankylosing spondylitis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology* 2010;49(3):563-570.
59. Rudwaleit M, Listing J, Brandt J, Braun J, Sieper J. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor α blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004;63(6):665-670.
60. Rudwaleit M, Schwarzlose S, Hilgert ES, Listing J, Braun J, Sieper J. MRI in predicting a major clinical response to anti-tumour necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2008;67(9):1276-1281.
61. Weiss A, Song IH, Haibel H, Listing J, Sieper J. Good correlation between changes in objective and subjective signs of inflammation in patients with short- but not long duration of axial spondyloarthritis treated with tumor necrosis factor-blockers. *Arthritis Res Ther* 2014;16(1):R35.
62. Barkham N, Keen HI, Coates LC, O'Connor P, Hensor E, Fraser AD, 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):946-954.
63. Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, Rudwaleit M, Mazurov VI, Myasoutova L, 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(1):101-107.
70. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, Maksymowych WP, Brown MA, 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* 2013;72(6):815-822.

75. Callhoff J, Sieper J, Weiss A, Zink A, Listing J. Efficacy of TNF α blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015;74(6):1241-1248.
76. Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, Braun J, Maksymowych WP, Citera G, et al. Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis and Rheumatol* 2014;66(8):2091-2102.
77. Landewé R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis* 2014;73(1):39-47.
78. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Maksymowych WP, Scott BB, Boice JA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, 16-week study of subcutaneous golimumab in patients with active non-radiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(10):2702-2712.
79. Lekpa FK, Poulain C, Wendling D, Soubrier M, De Bandt M, Berthelot JM, et al. Is IL-6 an appropriate target to treat spondyloarthritis patients refractory to anti-TNF therapy? A multicentre retrospective observational study. *Arthritis Res Ther* 2012;14(2):R53.
89. Baraliakos X, Haibel H, Listing J, Sieper J, Braun J. Continuous long-term anti-TNF therapy does not lead to an increase in the rate of new bone formation over 8 years in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2014;73(4):710-715.
90. Haroon N, Inman RD, Leach TJ, Weisman MH, Lee M, Rahbar MH, et al. The impact of tumor necrosis factor α inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2013;65(10):2645-2654.
98. Gratacos J, Diaz Del Campo Fontecha P, Fernandez-Carballido C, Juanola Roura X, Linares Ferrando LF, de Miguel Mendieta E, et al. Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology on the use of biological therapies in axial spondyloarthritis. *Reumatol Clin* 2018;14(6):320-333.
99. Arends S, Brouwer E, van der Veer E, Groen H, Leijnsma MK, Houtman PM, et al. Baseline predictors of response and discontinuation of tumor necrosis factor- α blocking therapy in ankylosing spondylitis: a prospective longitudinal observational cohort study. *Arthritis Res Ther* 2011;13(3):R94.
100. Fagerli KM, Lie E, Heiberg MS, Van Der Heijde DMFM, Kalstad S, Mikkelsen K, et al. Predictors of ASDAS major improvement in patients with ankylosing spondylitis receiving their first TNF inhibitor. Results from a longitudinal observational study. *Arthritis Rheum* 2011;63(10).
101. Glinborg B, Ostergaard M, Krogh NS, Dreyer L, Kristensen HL, Hetland ML. 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(11):2002-2008.
102. Maneiro JR, Souto A, Salgado E, Mera A, Gomez-Reino JJ. Predictors of response to TNF antagonists in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: systematic review and meta-analysis. *RMD open* 2015;1(1):e000017.
103. Gremese E, Bernardi S, Bonazza S, Nowik M, Peluso G, Massara A, et al. Body weight, gender and response to TNF- α blockers in axial spondyloarthritis. *Rheumatology* 2014;53(5):875-881.
104. Glinborg B, Hojgaard P, Lund Hetland M, Steen Krogh N, Kollerup G, Jensen J, et al. Impact of tobacco smoking on response to tumour necrosis factor- α inhibitor treatment in patients with ankylosing spondylitis: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Rheumatology* 2016;55(4):659-668.
106. Baraliakos X, Borah B, Braun J, Baeten D, Laurent D, Sieper J, et al. Long-term effects of secukinumab on MRI findings in relation to clinical efficacy in subjects with active ankylosing spondylitis: an observational study. *Ann Rheum Dis* 2016;75(2):408-412.
107. Maksymowych WP, Salonen D, Inman RD, Rahman P, Lambert RG. Low-dose infliximab (3 mg/kg) significantly reduces spinal inflammation on magnetic resonance imaging in patients with ankylosing spondylitis: a randomized placebo-controlled study. *J Rheumatol* 2010;37(8):1728-1734.
108. Song IH, Hermann K, Haibel H, Althoff CE, Listing J, Burmester G, 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):590-596.
109. Baraliakos X, Haibel H, Listing J, Sieper J, Braun J. Radiographic progression in ankylosing spondylitis results after up to 8 years of infliximab treatment. *Arthritis Rheum* 2011;63(10).
110. Maksymowych WP, Chiowchanwisawakit P, Clare T, Pedersen SJ, Ostergaard M, Lambert RG. Inflammatory lesions of the spine on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis: evidence of a relationship between inflammation and new bone formation. *Arthritis Rheum* 2009;60(1):93-102.
111. Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, Marker-Hermann E, Zeidler H, Braun J, et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 2012;64(5):1388-1398.
120. Dadoun S, Geri G, Paternotte S, Dougados M, Gossec L. Switching between tumour necrosis factor blockers in spondyloarthritis: a retrospective monocentre study of 222 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29(6):1010-1013.
121. Glinborg B, Ostergaard M, Krogh NS, Tarp U, Manilo N, Loft AG, 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.
122. Gulyas K, Bodnar N, Nagy Z, Szamosi S, Horvath A, Vancsa A, et al. Real-life experience with switching TNF- α inhibitors in ankylosing spondylitis. *Eur J Health Economics* 2014;15 Suppl 1:S93-100.
123. Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, Mikkelsen K, Rodevand E, Koldingsnes W, et al. Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register. *Ann Rheum Dis* 2011;70(1):157-163.
124. Pavelka K, Fojtiková M, Hejduk K. Efficacy of the first and subsequent courses of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis - Results from the Czech National Register ATTRA. *Reumatologia* 2012;50(4):294-306.

125. Rudwaleit M, van den Bosch F, Kron M, Kary S, Kupper H. Effectiveness and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis and history of anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Res Ther* 2010;12(3):R117.
126. Braun J, Baraliakos X, Kiltz U. Secukinumab (AIN457) in the treatment of ankylosing spondylitis. *Expert Opin Biol Ther* 2016;16(5):711-722.
129. Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Zink A, Alten R, Burmester G, et al. Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. *Arthritis Res Ther* 2005;7(3):R439-444.
130. Brandt J, Khariouzov A, Listing J, Haibel H, Sorensen H, Grassnickel L, et al. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2003;48(6):1667-1675.
131. Deng X, Zhang J, Zhang J, Huang F. Thalidomide reduces recurrence of ankylosing spondylitis in patients following discontinuation of etanercept. *Rheumatol Int* 2013;33(6):1409-1413.
132. Haibel H, Heldmann F, Braun J, Listing J, Kupper H, Sieper J. Long-term efficacy of adalimumab after drug withdrawal and retreatment in patients with active non-radiographically evident axial spondyloarthritis who experience a flare. *Arthritis Rheum* 2013;65(8):2211-2213.
133. Song IH, Althoff CE, Haibel H, Hermann KG, Poddubnyy D, Listing J, et al. Frequency and duration of drug-free remission after 1 year of treatment with etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis: 2 year data of the ESTHER trial. *Ann Rheum Dis* 2012;71(7):1212-1215.
134. Borrás-Blasco J, Gracia-Perez A, Rosique-Robles JD, Castera ME, Abad FJ. Clinical and economic impact of the use of etanercept 25 mg once weekly in rheumatoid arthritis, psoriatic arthropathy and ankylosing spondylitis patients. *Expert Opin Biol Ther* 2014;14(2):145-150.
135. Cantini F, Niccoli L, Cassara E, Kaloudi O, Nannini C. Duration of remission after halving of the etanercept dose in patients with ankylosing spondylitis: A randomized, prospective, long-term, follow-up study. *Biologics* 2013;7:1-6.
136. De Stefano R, Frati E, De Quattro D, Menza L, Manganelli S. Low doses of etanercept can be effective to maintain remission in ankylosing spondylitis patients. *Clin Rheumatol* 2014;33(5):707-711.
137. Lee J, Noh JW, Hwang JW, Oh JM, Kim H, Ahn JK, et al. Extended dosing of etanercept 25 mg can be effective in patients with ankylosing spondylitis: a retrospective analysis. *Clin Rheumatol* 2010;29(10):1149-54.
138. Mörck B, Pullerits R, Geijer M, Bremell T, Forsblad-D'Elia H. Infliximab dose reduction sustains the clinical treatment effect in active HLAB27 positive ankylosing spondylitis: A two-year pilot study. *Mediators Inflamm* 2013; doi: 10.1155/2013/289845.
139. Navarro-Compán V, Moreira V, Ariza-Ariza R, Hernández-Cruz B, Vargas-Lebrón C, Navarro-Sarabia F. Low doses of etanercept can be effective in ankylosing spondylitis patients who achieve remission of the disease. *Clin Rheumatol* 2011;30(7):993-996.
140. Paccou J, Baclé-Boutry MA, Solau-Gervais E, Bele-Philippe P, Flipo RM. Dosage adjustment of anti-tumor necrosis factor-alpha inhibitor in ankylosing spondylitis is effective in maintaining remission in clinical practice. *Journal Rheumatol* 2012;39(7):1418-1423.
141. Závada J, Uher M, Sisol K, Forejtová Š, Jarošova K, Mann H, 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(1):96-102.
148. Braun J, van der Horst-Bruinsma IE, Huang F, Burgos-Vargas R, Vlahos B, Koenig AS, 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):1543-1551.

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

Spondyloarthritis in over 16s: diagnosis and management

Zielsetzung

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

- Repräsentatives Gremium,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt,
- systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz,

- Konsensusfindung erwähnt, aber nicht detailliert beschrieben,
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt,
- regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- The searches were conducted between September 2014 and October 2015.
- The re-run searches took place in March and June 2016 using population only terms.
- Sources searched for the guideline:
 - AMED (HDAS)
 - CINAHL (HDAS)
 - Cochrane Database of Systematic Reviews – CDSR (Wiley)
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials – CENTRAL (Wiley)
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects – DARE (Wiley)
 - Health Technology Assessment Database – HTA (Wiley)
 - EMBASE (Ovid), MEDLINE (Ovid)
 - MEDLINE In-Process (Ovid)

LoE

- GRADE was used to assess the quality of evidence for the selected outcomes as specified in the "The guidelines manual (2012)".
- Where RCTs are possible, these are initially rated as high quality and the quality of evidence for each outcome was downgraded or not from this initial point.
- If non-RCT evidence was included for intervention-type systematic reviews then these are initially rated as low quality and the quality of the evidence for each outcome was further downgraded or not from this point.

GoR

Interventions that must (or must not) be used

"Must" or "most not" only if there is legal duty to apply the recommendation, occasionally [...] if the consequences of not following the recommendation could be extremely serious or potentially life threatening.

Interventions that should (or should not) be used

"Offer" (and similar words such as "refer" or "advise") when [...] confident, that for the majority of patients, an intervention will do more good than harm, and be cost effective. [...] similar forms of words (for example "Do not offer...") when [...] confident that an intervention will not be of benefit for most patients.

Interventions that could be used

"Consider" when [...] confident that an intervention will do more good than harm for most patients, and be cost effective, but other options may be similarly cost effective. The choice of intervention, and whether or not to have the intervention at all, is more likely to depend on the patient's values and preferences than for a strong recommendation, and so the healthcare professional should spend more time considering and discussing the options with the patient.

Empfehlungen

Pharmacological interventions for axial symptoms of spondyloarthritis

13. First-line pharmacological management of axial spondyloarthritis

13.1 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.

The quality of the evidence was agreed to be moderate. The majority of studies were conducted before 2000 and the quality of reporting of either the methods or the outcomes was poor. However there was no clear evidence of bias in the included studies. The evidence was considered to be directly relevant as the population and the intervention in the included studies met the criteria stated in the review protocol. There was no significant inconsistency between the findings of the network meta-analysis when compared with the results from the pairwise analyses. The quality of the evidence was primarily downgraded as the rescaling of the pain outcome to a 0-100 scale for a number of studies relied on a number of assumptions regarding the original scales (symmetric, unimodal, same distributional shape). Additionally the GDG noted that the wide credible intervals and lack of significant differences between NSAIDs could be attributed to the imputed standard deviations in 9 out of 23 included papers.

Switching or augmenting pharmacological interventions for spondyloarthritis

15. Second-line pharmacological management of axial spondyloarthritis

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

The GDG agreed that the available evidence was limited and of low quality. The GDG noted that all of the identified evidence came from studies of people with psoriatic arthritis. For the purposes of this question, the GDG felt it was appropriate to extrapolate the findings [...].

Biological DMARDs for spondyloarthritis

Recommendations from NICE technology appraisals

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

17.1.1. 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, NSAIDs. 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.

17.1.2. 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, NSAIDs.

17.1.3. 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.

17.1.4. 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.

17.1.5. 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 (NICE), 2016 [7]

17.2. Biological DMARDs-secukinumab for the treatment of ankylosing spondylitis

17.2.1. 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 (NSAIDs or TNF-alpha inhibitors). The drug is recommended only if the company provides it with the discount agreed in the patient access scheme.

17.2.2. 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 BASDAI score to 50% of the pre-treatment value or by 2 or more units and a reduction in the spinal pain VAS by 2 cm or more.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2016 [5]

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

*Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS)
European League Against Rheumatism (EULAR)*

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

siehe auch: Van der Heijde D et al., 2015 [12],
Regel A et al., 2017 [8],
Sepriano A et al., 2017 [9].

Zielsetzung

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. The objective of this aggregated set of recommendations is to give guidance on the non-pharmacological and pharmacological management of patients with axSpA.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt,
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz,

- Konsensfindung beschrieben, aber kein formaler Konsensusprozess,
- Empfehlungen mit Graduierung identifizierbar, Verknüpfung mit der Evidenz nur indirekt über den Hintergrundtext zu den Empfehlungen möglich,
- regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

Two fellows under the guidance of the methodologist performed two SLRs: one on non-pharmacological and non-biological pharmacological treatment (AR) and one on biological and targeted synthetic DMARDs (AS). These SLRs focused on the studies published after the locking date of the SLRs for the previous update, that is, 2009 (Regel A et al., 2017 [8], Sepriano A et al., 2017 [9]).

Regel A et al., 2017 [8]

The systematic literature search was performed by using references from MEDLINE, EMBASE and Cochrane CENTRAL databases and as an update of the previous SLR conducted in 2009. The articles included in the present SLR had to be published between 1 January 2009 and 26 February 2016.

Sepriano A et al., 2017 [9]

The following bibliographical databases were searched: MEDLINE, EMBASE and The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), from January 2009 until 26 February 2016, without language restrictions.

LoE

Tabelle 4: Categories of Evidence

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

GoR

Tabelle 5: 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

Sulfasalazin ist kein für die Indikation axiale Spondyloarthritis zugelassener Wirkstoff.

Empfehlungen

Behandlungsalgorithmus (siehe Anhang Abbildung 9)

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. (Evidence level: 5; Strength of Recommendation: D; Level of agreement: 9.7)

Recommendation 5: Patients suffering from pain and stiffness should be 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. (Evidence level: 1a; Strength of Recommendation: A; Level of agreement: 9.4)

All task force members were still convinced of the virtues of NSAIDs administered in a full anti-inflammatory dosage. This can be based on the ASAS20 response of >70%, an ASAS40 response in >50% of the patients starting with an NSAID in early disease or 35% of patients in ASAS partial remission (68). 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. If so, treatment should be advised to the maximum tolerated dose, continuously weighing the risks against the benefits. Moreover, while there is much discussion on the long-term safety of NSAIDs especially in relatively young patients, data from two studies have suggested that lack of exposure to NSAIDs is associated with an increase in mortality (69, 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. (Evidence level: 5; Strength of Recommendation: D; Level of agreement: 8.8)

It is formulated as a rather weak recommendation since formal evidence that analgesics are efficacious in axSpA is lacking (not tested). Nevertheless, common sense justifies a statement that analgesics may relieve painful conditions, but only if positively recommended treatments for axSpA, including bDMARDs when indicated, have failed.

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.

(Evidence level: 2, 5[‡], 1a[†]; Strength of Recommendation: B*, D[‡]; Level of agreement: 8.8)*

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.

(Evidence level: 1a[†]; Strength of Recommendation: A; Level of agreement: 9.2)

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; current practice is to start with TNFi therapy.

(Evidence level: 1a[†]; Strength of Recommendation: A; Level of agreement: 9.2)

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 bDMARD and a bsDMARD.

Recommendation 10: If TNFi therapy fails, switching to another TNFi or an anti-IL-17 therapy should be considered.

(Evidence level: 2, 1b**; Strength of Recommendation: B*, A**; Level of agreement: 9.6)*

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.

Recommendation 11: If a patient is in sustained remission, tapering of a bDMARD can be considered.

(Evidence level: 2; Strength of Recommendation: B; Level of agreement: 9.1)

Since the SLRs in 2009 new data have become available that suggest the possibility of successful tapering of bDMARDs and acceptable efficacy after restart (103, 104). However, complete discontinuation of bDMARDs seems to lead to a high percentage of patients that experience flares (105, 106). Given the high costs of long-term bDMARD use, it is considered appropriate to slowly taper bDMARDs in patients who are in sustained remission.

26. Baeten D, Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Dougados M, Emery P, et al. Secukinumab, an interleukin-17a inhibitor, in ankylosing spondylitis. *N Engl J Med* 2015;373:2534–2548.

27. Sieper J, Deodhar A, Marzo-Ortega H, Aelion JA, Blanco R, Jui-Cheng T, 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* 2017;76(3):571-592.

68. Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, Rudwaleit M, Mazurov VI, Myasoutova L, 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(1):101-107.

69. Bakland G, Gran JT, Nossent JC. Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1921-1925.

70. Haroon NN, Paterson JM, Li P, Inman RD, Haroon N. Patients with ankylosing spondylitis have increased cardiovascular and cerebrovascular mortality: a population-based study. *Ann Intern Med* 2015;163(6):409-416.

79. Haibel H, Fendler C, Listing J, Callhoff J, Braun J, Sieper J. Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis: results of a double-blind, randomised, placebo-controlled short-term trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73(1):243-246.

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, Brandt A, Listing J, Rudwaleit M, et al. No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16-week open-label trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66:419-421.

83. Arends S, Brouwer E, van der Veer E, Groen H, Leijnsma MK, Houtman PM, 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, Dreyer L, Kristensen HL, Hetland ML. 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(11):2002-2008.

102. Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, Mikkelsen K, Rødevand E, Koldingsnes W, et al. Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register. *Ann Rheum Dis* 2011;70(1):157-163.

103. Yates M, Hamilton LE, Elender F, Dean L, Doll H, MacGregor AJ, et al. Is Etanercept 25 mg once weekly as effective as 50 mg at maintaining response in patients with ankylosing spondylitis? A randomized control trial. *J Rheumatol* 2015;42(7):1177-1785.

104. Cantini F, Niccoli L, Cassarà E, Kaloudi O, Nannini C. Duration of remission after halving of the etanercept dose in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, prospective, long-term, follow-up study. *Biologics* 2013;7:1–6.

105. Song IH, Althoff CE, Haibel H, Hermann KG, Poddubnyy D, Listing L, et al. Frequency and duration of drug-free remission after 1 year of treatment with etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis: 2 year data of the ESTHER trial. *Ann Rheum Dis* 2012;71(7):1212-1215.

106. Haibel H, Heldmann F, Braun J, Listing L, Kupper H, Sieper J. Long-term efficacy of adalimumab after drug withdrawal and retreatment in patients with active non-radiographically evident axial spondyloarthritis who experience a flare. *Arthritis Rheum* 2013;65(8):2211-2213.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 4 of 12, April 2020)
am 06.04.2020

#	Suchfrage
1	[mh Spondylarthritis]
2	((((spondylarthritis*) OR spondyloarthritis*) OR spondylitis*) OR ankylosing) OR bechtere*) OR ankylopoietic):ti,ab,kw
3	#1 OR #2
4	#3 with Cochrane Library publication date from Apr 2015 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 06.04.2020

#	Suchfrage
1	Spondylarthritis[mh]
2	spondylarthritis*[tiab] OR spondyloarthritis*[tiab] OR spondylitis*[tiab] OR ankylosing[tiab] OR bechtere*[tiab] OR ankylopoietica[tiab]
3	#1 OR #2
4	(#3) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw] OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) 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 analyt*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND (evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
5	(#4) AND ("2015/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
6	(#5) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 06.04.2020

#	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 (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation</i> *[ti])
5	(#4) AND ("2015/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
6	(#5) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

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. Version 2019. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2019. [Zugriff: 07.04.2020].
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: 07.04.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-208/2016-06-02_Geltende-Fassung_Secukinumab_nAWG_D-202.pdf.
4. **Gratacos J, Diaz Del Campo Fontecha P, Fernandez-Carballido C, Juanola Roura X, Linares Ferrando LF, de Miguel Mendieta E, et al.** Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology on the use of biological therapies in axial spondyloarthritis. *Reumatol Clin* 2018;14(6):320-333.
5. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Secukinumab for active ankylosing spondylitis after treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs or TNF-alpha inhibitors [online]. London (GBR): NICE; 2016. [Zugriff: 07.04.2020]. (Technology appraisal guidance; Band TA407). 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: 07.04.2020]. (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: 07.04.2020]. (Technology appraisal guidance; Band TA383). 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; 2018. [Zugriff: 07.04.2020]. URL: https://www.ser.es/wp-content/uploads/2016/03/ENGLISH_GPC_Tratamiento_EspAax_AP_s_2018_DEF.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, Gensler LS, Dubreuil M, Yu D, Khan MA, et al.** 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2019;71(10):1285-1299.

Anhang

Abbildung 1: Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien (Ungrprasert P et al., 2017 [11].)

	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)	?	?	+	+	+	+	+

Tabelle 1: Studien- und Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studien (Chen C et al., 2016 [1].)

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 (0-10 cm)	Comparison(s)	Funding source(s)
Davis, 2003	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	Immunex
Calin, 2004	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	No
Van der Heijde, 2005	International MC	279	242 (86,7)	225 (80,6)	40	8,8	137 (49,1)	NA	NA	NA	15,6	6,6	Infliximab 5 mg/kg vs. placebo	Centocor
Van der Heijde, 2006-1	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	Abbott
Van der Heijde, 2006-2	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 50 mg QW vs. Etanercept 25 mg BIW vs. placebo	Wyeth
Inman, 2008	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 100 mg vs. Placebo	Centocor and Schering-Plough
Giardina, 2010	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 5 mg/kg	No
Inman, 2010	Canadian MC	76	55 (72,4)	61 (80,3)	41,1	11,4	38 (50,0)	NA	NA	NA	17,7	NA	Infliximab 3 mg/kg vs. placebo	Schering-Plough
Navarro-Sarabia, 2011	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	Pfizer S.A.
Baeten, 2013	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	Novartis
Støer, 2014	International MC	102	88 (86,3)	76 (74,5)	42,2	6,5	NA	NA	NA	NA	16,5	6,7	Tocilizumab vs. placebo	F. Hoffmann-La Roche
Huang, 2014	Chinese MC	344	328 (95,3)	280 (81,4)	29,9	7,9	12 (3,5)	204 (59,3)	13 (3,8)	13 (3,8)	22,6	6,1	Adalimumab vs. placebo	AbbVie
Bao, 2014	Chinese MC	213	200 (93,9)	177 (83,1)	30,5	7,1	NA	156 (73,2)	10 (4,7)	10 (4,7)	19,7	6,5	Golimumab 50 mg vs. placebo	Janssen
NCT00195819	Canadian MC	82	69 (84,1)	65 (79,3)	40,9	13,2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Adalimumab vs. placebo	Abbott

Abbildung 2: Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien (Chen C et al., 2016 [1].)

	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: Forest-Plot mit Gesamtschätzer für den Endpunkt ASAS20 (Effektmaß: Risk Ratio)
(Chen C et al., 2016 [1].)

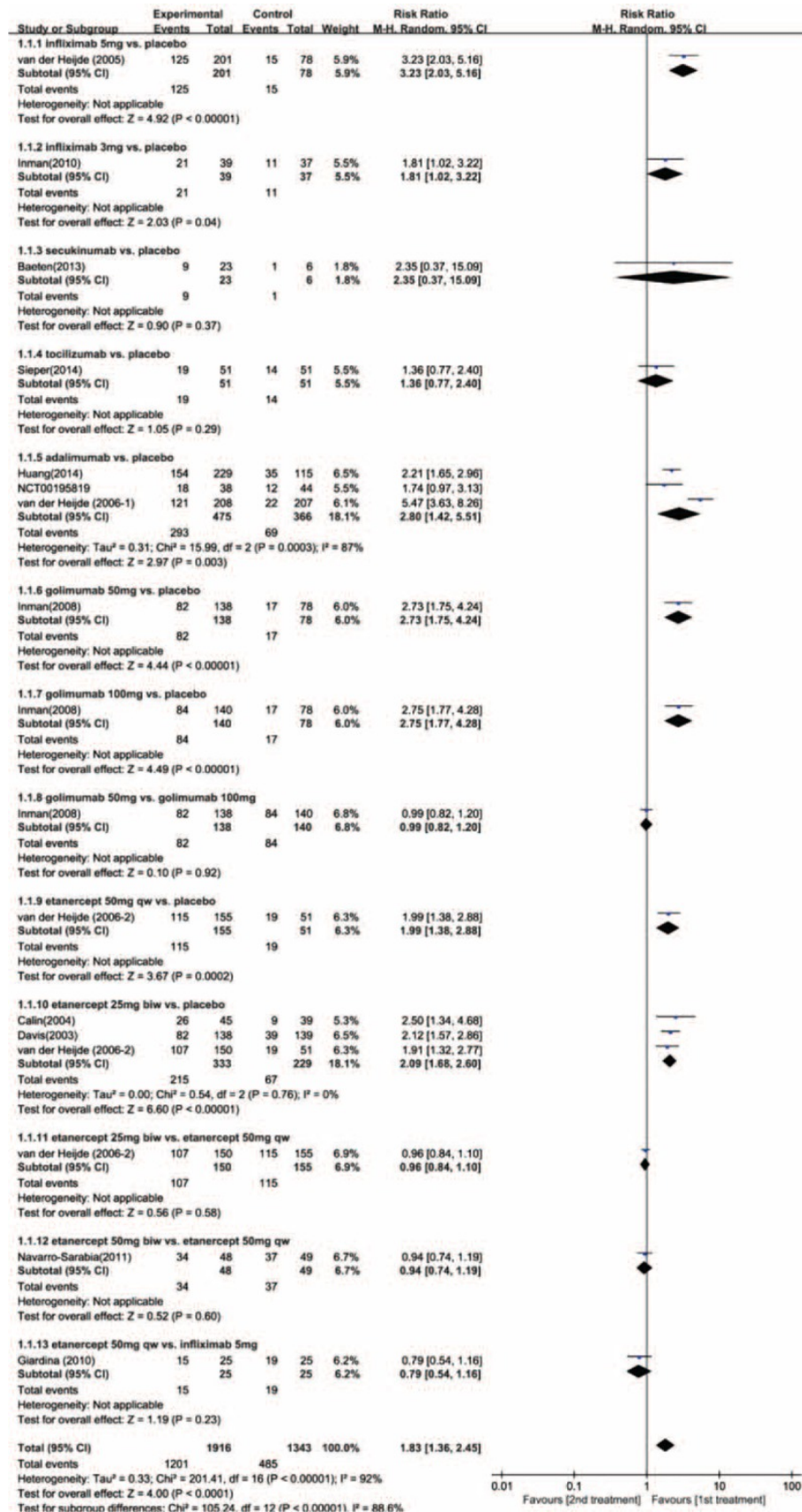


Abbildung 4: Forest-Plot mit Gesamtschätzer für den Endpunkt ASAS40 (Effektmaß: Risk Ratio)
(Chen C et al., 2016 [1].)

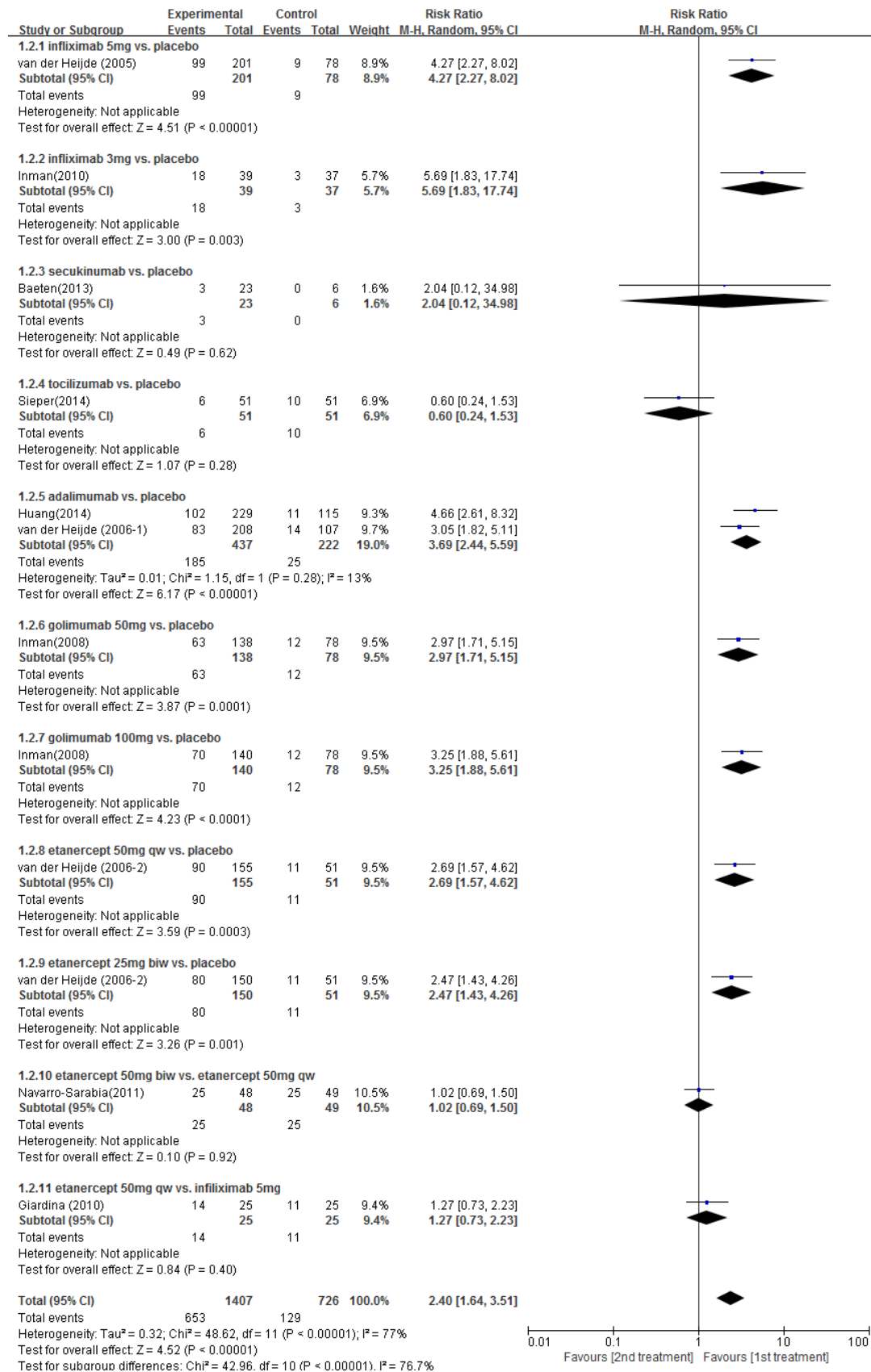


Abbildung 5: Forest-Plot mit Gesamtschätzer für den Endpunkt ASAS5/6 (Effektmaß: Risk Ratio)
(Chen C et al., 2016 [1].)

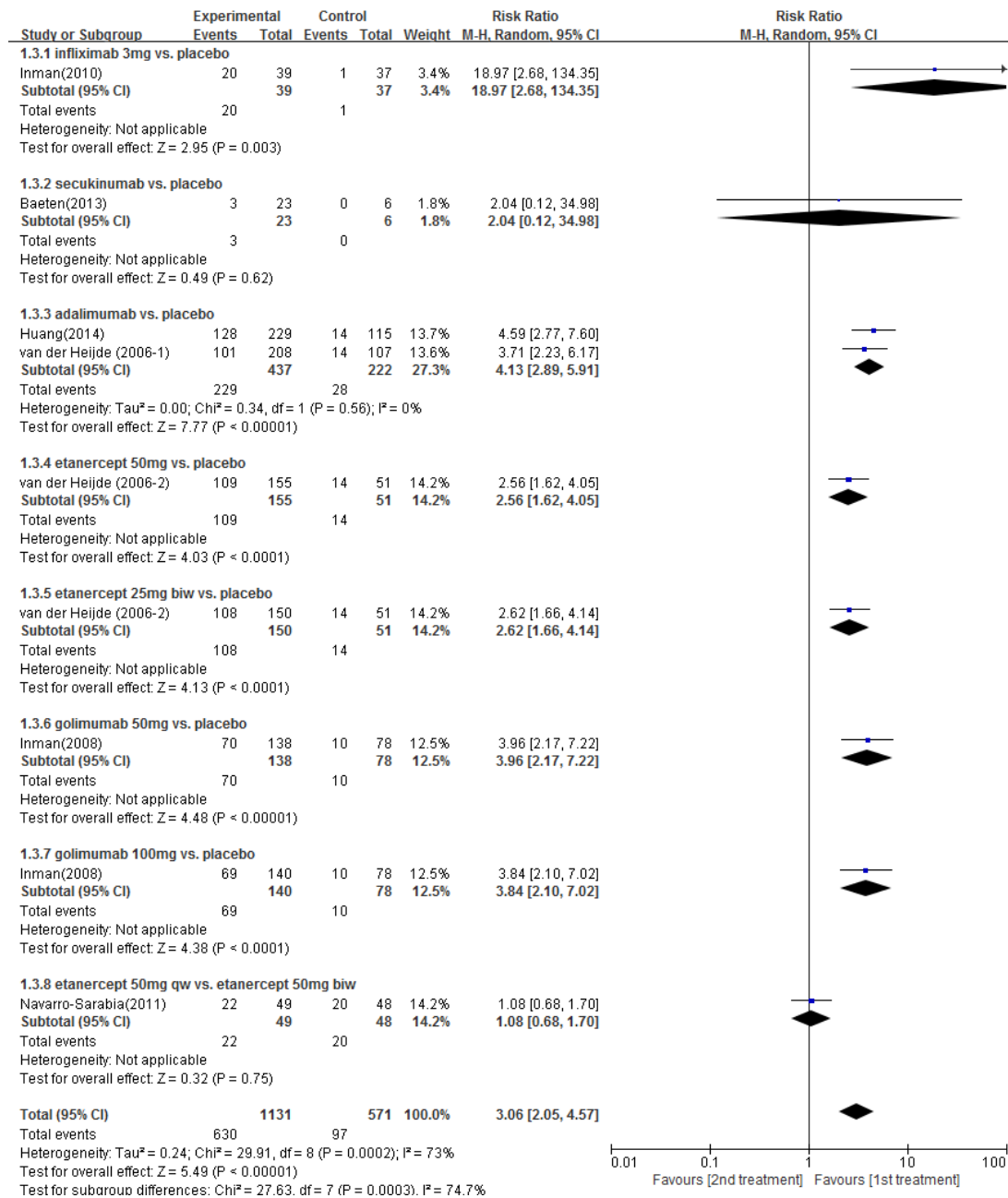


Abbildung 6: Forest-Plot mit Gesamtschätzer für den Endpunkt ASAS Teilremission (Effektmaß: Risk Ratio) (Chen C et al., 2016 [1].)

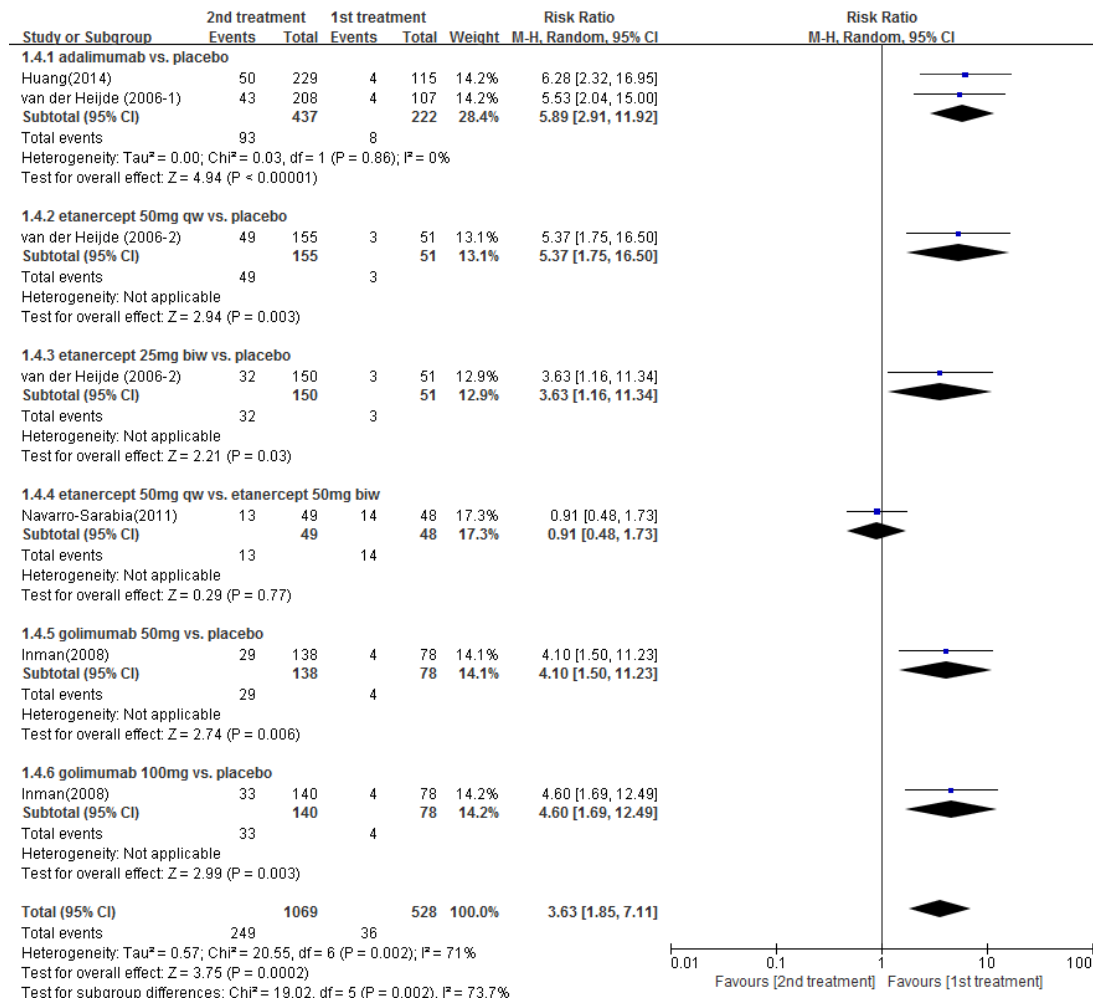


Abbildung 7: Forest-Plot mit Gesamtschätzer für den Endpunkt BASDAI50 (Effektmaß: Risk Ratio)
(Chen C et al., 2016 [1].)

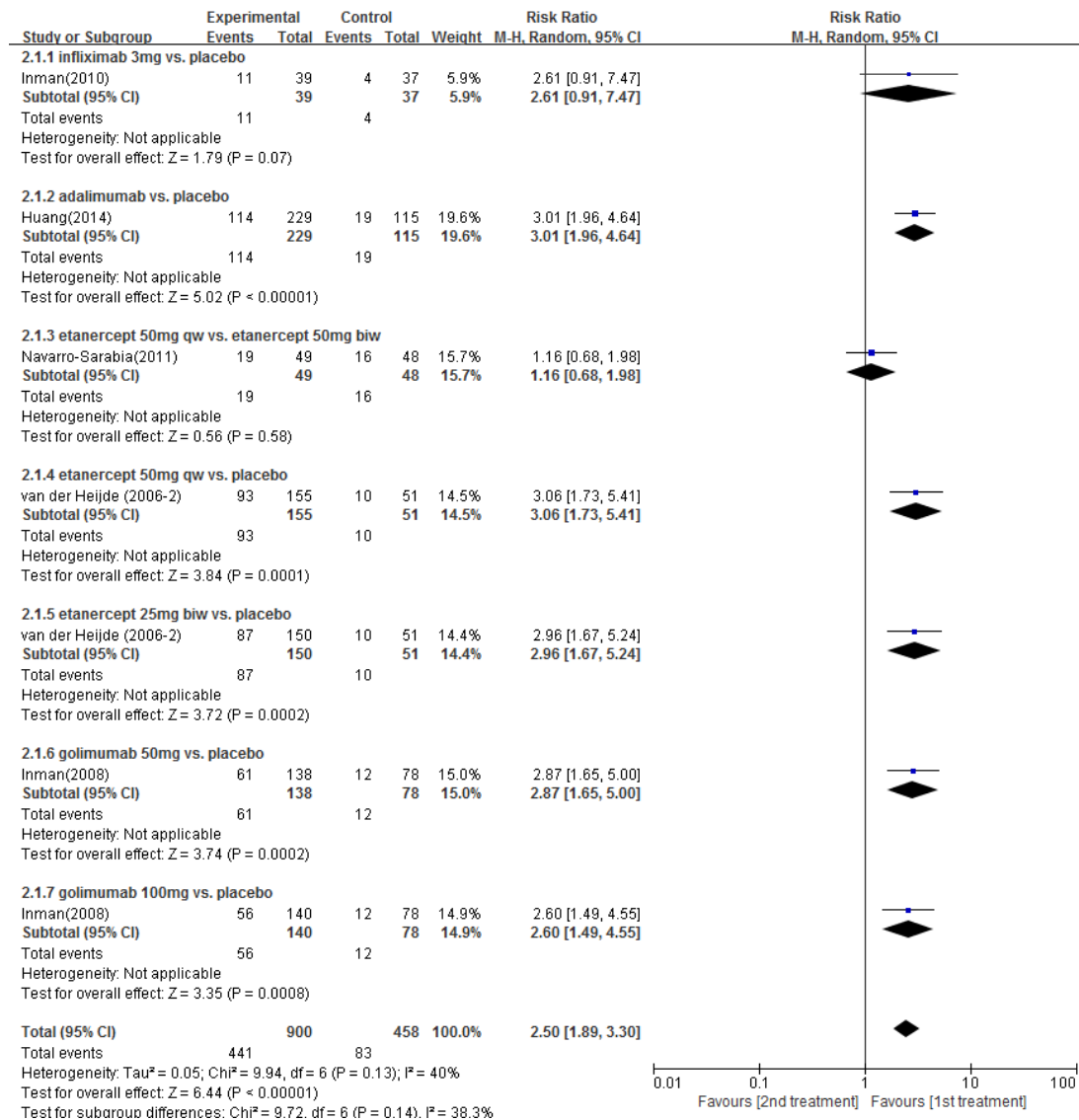
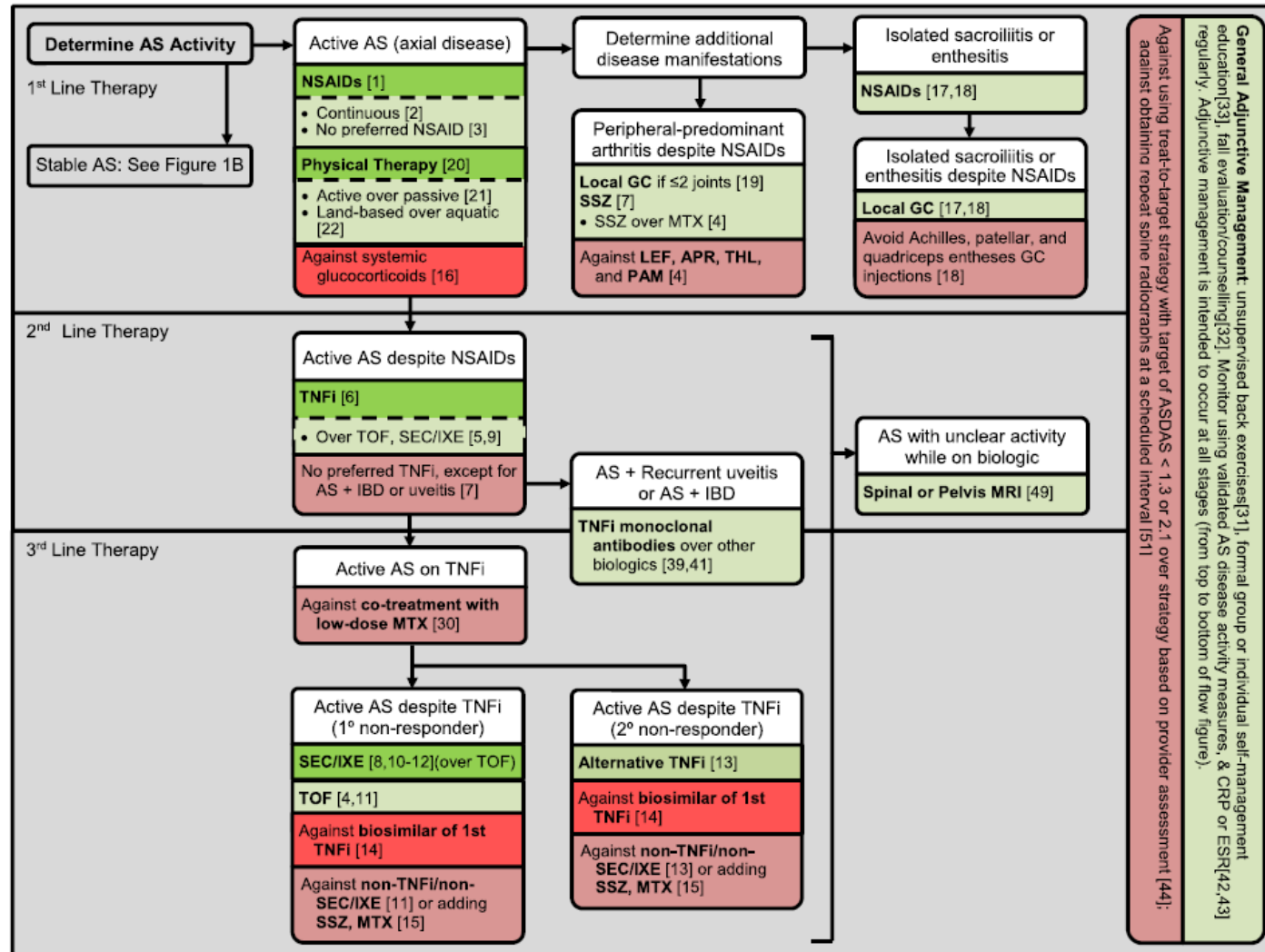


Tabelle 2: Oxford Klassifikation (Stand 2009) (Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, 2019 [2])

Evidenzgrad	Therapie/Prävention/ Ätiologie/Schaden	Prognose	Diagnose	Differentialdiagnose/Symptom Prävalenz
1a	Systematischer Review von RCTs (mit Homogenität der Studienergebnisse)	Systematischer Review von Kohortenstudien mit Validierung in verschiedenen Populationen (mit Homogenität der Studienergebnisse)	Systematischer Review von diagnostischen Studien mit Evidenzgrad 1; Klinische Entscheidungsregeln von 1b-Studien aus verschiedenen klinischen Zentren (mit Homogenität der Studienergebnisse)	Systematischer Review von prospektiven Kohortenstudien (mit Homogenität der Studienergebnisse)
1b	Individuelle RCTs (mit kleinem Konfidenzintervall)	Individuelle prospektive Kohortenstudien mit $\geq 80\%$ Follow-up; Klinische Entscheidungsregeln, die in nur einer Population validiert wurden	Validierende Kohortenstudie mit guten Referenzstandards; Klinische Entscheidungsregeln, die nur innerhalb eines Zentrums evaluiert wurden	Prospektive Kohortenstudien mit gutem Follow-up
1c	Alles oder Nichts	Alles oder Nichts Fallserien	Absolute SpPins und SnNouts*	Alles oder Nichts Fallserien
2a	Systematischer Review von Kohortenstudien (mit Homogenität der Studienergebnisse)	Systematischer Review von retrospektiven Kohortenstudien oder unbehandelten Kontrollgruppen aus RTCs (mit Homogenität der Studienergebnisse)	Systematischer Review von diagnostischen Studien mit einem Evidenzgrad > 2 (mit Homogenität der Studienergebnisse)	Systematischer Review von 2b und besseren Studien (mit Homogenität der Studienergebnisse)
2b	Einzelne Kohortenstudien (einschließlich RCTs mit niedriger Studienqualität, z. B. $< 80\%$ Follow-up)	Retrospektive Kohortenstudie oder Follow-up von unbehandelten Patienten einer RCT, Ableitung von klinischen Entscheidungsregeln oder Validierung nur aufgrund von „Split-Sample“	Explorative Kohortenstudie mit guten Referenzstandards; Klinische Entscheidungsregeln unter Ableitung oder Validierung aus „Split-Sample“ oder Datenbanken	Retrospektive Kohortenstudien mit schlechtem Follow-up
2c	„Outcomes“ Forschung, Ökologische Studien	„Outcomes“ Forschung		Ökologische Studien
3a	Systematischer Review von Fall-Kontrollstudien (mit Homogenität der Studienergebnisse)		Systematischer Review von 3b und besseren Studien (mit Homogenität der Studienergebnisse)	Systematischer Review von 3b und besseren Studien (mit Homogenität der Studienergebnisse)
3b	Einzelne Fall-Kontrollstudien		Nicht-konsequente Studien oder ohne konsistente Anwendung eines Referenzstandards	Nicht-konsequente Kohortenstudien oder sehr limitierte Population
4	Fallserien (und Kohorten und Fall-Kontrollstudien von schlechter Studienqualität)	Fallserien (und prognostische Kohortenstudien von schlechter Studienqualität)	Fall-Kontrollstudie mit schlechtem oder nicht-unabhängigem Referenzstandard	Fall-Serien oder abgelöste Referenzstandards

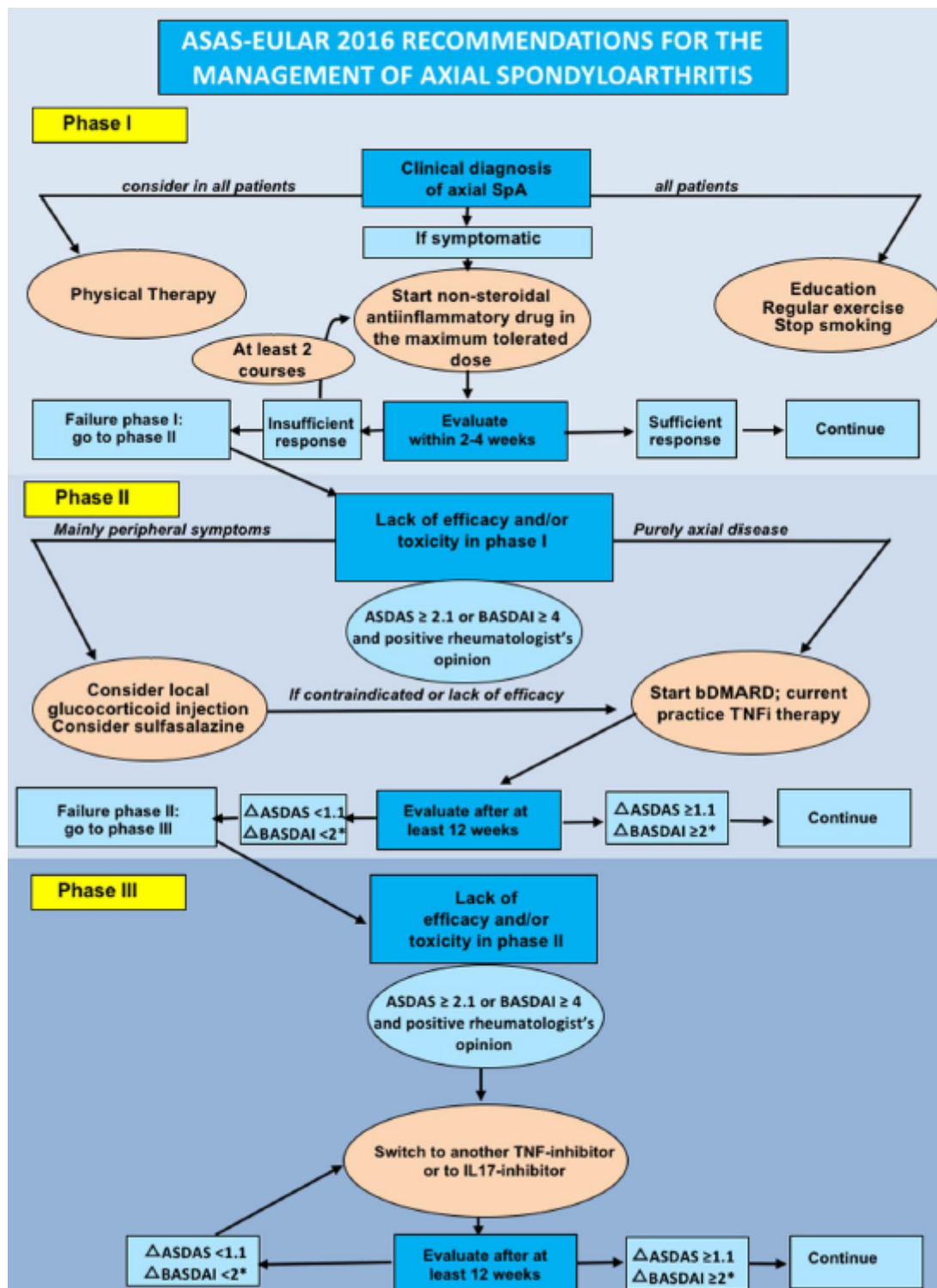
5	Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung oder basierend auf Physiologie oder Laborergebnissen	Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung oder basierend auf Physiologie oder Laborergebnissen	Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung oder basierend auf Physiologie oder Laborergebnissen	Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung, oder basierend auf Physiologie oder Laborergebnissen
* SpPins die Spezifität ist so hoch, dass ein positives Ergebnis die Diagnose bestätigt, SnNouts die Sensitivität ist so hoch, dass ein negatives Ergebnis die Diagnose ausschließt.				

Abbildung 8: Summary of the main recommendations for the treatment of patients with active ankylosing spondylitis (Ward MM et al., 2019 [14].)



General Adjunctive Management: unsupervised back exercises[31], formal group or individual self-management education[33], fall evaluation/counseling[32]. Monitor using validated AS disease activity measures, & CRP or ESR[42,43] regularly. Adjunctive management is intended to occur at all stages (from top to bottom of flow figure).
Against using treat-to-target strategy with target of ASDAS < 1.3 or 2.1 over strategy based on provider assessment [44].
Against obtaining repeat spine radiographs at a scheduled interval [51]

Abbildung 9: Algorithm based on the ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis (Van der Heijde D et al., 2017 [13].)



Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 11.05.2020

Was ist der Behandlungsstandard in der Behandlung von Erwachsenen mit beiden Formen der “aktiven axialen Spondyloarthritis, die auf konventionelle Therapie nicht ausreichend angesprochen haben“?

A. Definition der konventionellen Standard-Therapie bei axSpA und nr-ax-SpA:

Nach Diagnose durch einen Rheumatologen und Vorliegen eines erhöhten CRP und/oder positiven MRT und/oder einer röntgenologisch fassbaren ISG-Arthritis und einem BASDAI > 4 und einem ASDAS > 2,1 erhalten axSpA und nr-axSpA Patienten eine NSAID-Therapie über insgesamt vier Wochen mit zwei Präparaten (1-3). Die NSAID-Therapie ist im Allgemeinen gut wirksam (Number Needed to Treat (NNT) 2–3) und kann über längere Zeit am besten als Bedarfsmedikation fortgesetzt werden. Sie muss begleitet werden von aktiver physikalischer Therapie und Patientenschulung. Ein Effekt auf die radiologische Progression ist für NSAID nicht eindeutig belegt. NSAID verursachen auf die Dauer nicht unerhebliche kardiovaskuläre, gastrointestinale und renale Nebenwirkungen, auf die geachtet werden muss.

B. Behandlung der aktiven axSpA, die auf die konventionelle Therapie nicht ausreichend anspricht:

Hier besteht eine klare Biologikum-Indikation, wobei für **TNF-Inhibitoren (TNFi)** und IL-17-Inhibitoren (IL17i) Wirksamkeit und Sicherheit gut belegt sind (NNT 2–3). In Deutschland zugelassen sind z. Z. **fünf TNFis**: Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab und Etanercept und, soweit bereits auf dem Markt, die jeweiligen Biosimilars. Zwischen den verschiedenen TNFi gibt es keine Wirkunterschiede. Dennoch kann bei Versagen eines TNFi ein zweiter ggfs auch dritter Versuch mit einem anderen TNFi unternommen werden, wobei die Ansprechraten geringer als bei der erstmaligen Anwendung sind (ca. 60 % vs. 30–40 %) (2). Eine Empfehlung zu einem Biosimilar gleicher Struktur wird nicht als zweiter TNFi empfohlen.

Von den **IL17i** Secukinumab, Ixekizumab, Brodalumab ist für die axSpA bisher nur Secukinumab in Deutschland zugelassen (4); Ixekizumab hat eine Zulassung bei Psoriasis und Psoriasis-Arthritis (PsA) und positive Studienergebnisse für die axSpA. Zahlreiche andere Biologika, die bei der rheumatoiden Arthritis (RA), PsA und bei entzündlichen Darmerkrankungen (IBD) wirken, haben bei der axSpA bisher nicht überzeugt, wie z. B. IL-1-Inhibitoren, Rituximab, Abatacept, Tocilizumab, und IL-12/IL-23-Inhibitoren. Secukinumab zeigt bei Biologika-naiven axSpA-Patienten ähnliche Ansprechraten (61–68 %) wie TNFi (60–80 %), aber ein tendenziell günstigeres Nebenwirkungsprofil. Bei Biologika-erfahrenen Patienten liegen die Ansprechraten für IL17i bei 50 % im Vergleich zu 30 % im Placebo-Arm (5). Die radiologische Progression scheint unter Secukinumab weniger ausgeprägt zu sein (6). Aktuell laufen hierzu Head-to-head-Studien zwischen TNFi und IL17i.

- a. Dosisreduktion von biologischen DMARD (bDMARD):** In Situationen, in denen ein Biologikum zusammen mit einem NSAID gegeben wird, sollte präferentiell das NSAID reduziert und das Biologikum als stabile Monotherapie weitergegeben werden. 20–30 % der axSpA-Patienten erzielen unter einer Biologikum-Therapie eine klinische Remission. Längere Auslassversuche sind gerechtfertigt, da therapiefreie Remissionen z. T. bis zu sechs Monate andauern können (7;8). Diese Einschätzung europäischer Rheumatologen zur Biologika-Dosisreduktion bei Remission einer axSpA (9) wird in der jüngsten ACR-Empfehlung mehrheitlich nicht geteilt (10).
- b. Das Nebenwirkungsprofil** der TNFi ist eher ungünstiger als das der IL17i und umfasst neben

Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 11.05.2020

dem Risiko einer TBC und Hepatitis-B Reaktivierung, auch die Verschlechterung einer Herzinsuffizienz und interstitiellen Lungenerkrankung. Unter IL17i werden vermehrt Atemwegsinfekte, Pilzinfekte und eine Reaktivierung von IBD beobachtet.

- c. Der **JAK1-Inhibitor Tofacitinib** ist bei axSpA ebenfalls wirksam (11): 2 x 5 mg/Tag zeigte eine signifikant höhere ASAS20-Response als Placebo (80,8 % vs. 41,2 %; $p < 0,001$). In Deutschland ist Tofacitinib für die axSpA noch nicht zugelassen.

C. Behandlung der nr-axSpA, die auf konventionelle Therapie nicht anspricht:

Die Therapieempfehlungen für die nr-axSpA entsprechen weitgehend denen für die axSpA (10). Auch hier gilt, wenn nach Versagen der konventionellen NSAID-Therapie ein erhöhtes CRP, ein pathologisches MRT und ein BASDAI > 4 vorliegen, sollen ein TNFi oder Biosimilar begonnen werden. Die Therapie schneidet gegenüber Placebo deutlich besser ab: Golimumab: 47 % „major improvement“ vs. 7% in der Placebo-Gruppe; NNT 3,9–6,1 (12;13).

Nach TNFi-Versagen raten die ACR-Empfehlungen von 2019 zum Einsatz von IL17i (Secukinumab oder Ixekizumab) vor Tofacitinib (10). Zu einer Kombination mit Methotrexat (MTX) wird nicht geraten. Sulfasalazin wird bei persistierendem peripheren Gelenkbefall und Kontraindikation von TNFi empfohlen (10).

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „Erwachsenen mit aktiver axialer Spondyloarthritis, die auf konventionelle Therapie nicht ausreichend angesprochen haben“, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Folgende Kriterien sind bei der Therapieauswahl oder Umstellung einer aktiven axSpA oder einer nr-axSpA grundsätzlich zu berücksichtigen:

- A. klinische Manifestation: Schweregrad der Entzündung, Ausmaß des radiologischen Befalls, der Funktionseinschränkung (BASDAI) und Alter
- B. extraspinale Manifestationen wie Iritis, periphere Arthritis, Psoriasis, IBD
- C. problematische Ko-Morbiditäten, die in Abhängigkeit der gewählten Arzneimittel zu beachten sind:
 - bei NSAID-Therapie Cave:** Niereninsuffizienz, Leberfunktion (CYP-Status), allergisch-toxische Haut- und Knochenmarksreaktionen, Gastritis, Reizdarm
 - bei TNFi-Therapie Cave:** Reaktivierung von TBC, Hepatitis B, Herzinsuffizienz (NYHA $> II$), interstitielle Lungenerkrankungen, demyelinisierende Erkrankungen (MS)
 - Bei IL17i Cave:** Infektionen (Neigung zu Mykosen können verstärkt werden), IBD, allergische Hautreaktionen, Neuralgien

In den ACR-Empfehlungen zur differenzierten Behandlung von axSpA und nr-axSpA (AS) von 2019 (10) werden insgesamt 86 konsentrierte Empfehlungen („conditional or strong“) ausgesprochen. Die meisten sind von sehr niedriger Evidenz. Nachfolgend sind einige der Aussagen von niedriger, moderater und hoher Evidenz aufgelistet, die auch den Erfahrungen europäischer Rheumatologen entsprechen und die sowohl für die axSpA als auch die nr-axSpA gelten:

1. Starke Empfehlung für NSAID-Therapie, eher dauernd als intermittierend, ohne Präferenz für ein bestimmtes Präparat.
2. Starke Empfehlung für physikalische Therapie, eher trocken als im Wasser, eher aktiv gegen Widerstand als passiv in Form von Massage, Ultraschall oder Wärme.
3. Starke Empfehlung für ein TNFi wenn AS trotz NSAID und physikalischer Therapie aktiv bleibt. Keine Präferenz für einen bestimmten TNFi.
4. Empfehlung mit niedrig bis moderater Evidenz für konventionelle DMARD (cDMARD) Sulfasalazin

Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 11.05.2020

- oder MTX bei aktiver AS trotz NSAID, wenn peripherer Gelenkbefall vorliegt und TNFi kontraindiziert oder nicht verfügbar ist.
5. Starke Empfehlung mit moderater Evidenz für Secukinumab (vor Ixekizumab oder Tofacitinib) bei aktiver AS, die nicht auf TNFi anspricht oder bei der eine TNFi-Kontraindikation vorliegt.
 6. Empfehlung für TNFi bei AS plus Uveitis und/oder IBD; zu beachten: Etanercept hat keine Zulassung für Uveitis und IBD.
 7. Empfehlung für IL17i bei AS plus Psoriasis.
 8. Starke Empfehlung gegen systemische Kortikosteroide bei aktiver AS.
 9. Moderate Empfehlung für lokale Steroidinjektion bei isolierter aktiver Sakroileitis.
 10. Von peri-tendinären Kortison-Injektionen, z. B. Achillessehne, wird abgeraten wegen Rupturgefahr.
 11. Mit sehr niedriger Evidenz wird von einer Kombination aus TNFi plus MTX abgeraten.
 12. Mit niedriger Evidenz wird von einer Treat-to-target-Strategie (z. B. ASDAS < 1,3) abgeraten, stattdessen sollte eher die ärztliche Einschätzung bei einer Therapieänderung entscheiden.
 13. Regelmäßige CRP und Routinelaborkontrollen (3–6 Monate) und MRI-Kontrollen bei Aktivitätsschub werden empfohlen, keine fixen WS-Röntgen-Kontrollen.
 14. Gelegentliche Osteoporose-DXA-Scans von Hüfte und LWS werden empfohlen.

Was genau fällt in die Behandlung der „aktiven axialen Spondyloarthritis“ unter eine konventionelle Therapie?

Siehe oben: NSAID und physikalische Therapie.

Literatur

1. Escalas C, Trijau S, Dougados M: Evaluation of the treatment effect of NSAIDs/TNF blockers according to different domains in ankylosing spondylitis: results of a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 1317-1325.
2. Kiltz U, Braun J: [Current treatment of axial spondylarthritis : Clinical efficacy]. *Z Rheumatol* 2020; 79: 13-22.
3. van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R et al.: 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 978-991.
4. Marzo-Ortega H, Sieper J, Kivitz A et al.: 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: 1020-1029.
5. Sieper J, Deodhar A, Marzo-Ortega H et al.: Secukinumab efficacy in anti-TNF-naive and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 571-592.
6. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A et al.: Secukinumab shows sustained efficacy and low structural progression in ankylosing spondylitis: 4-year results from the MEASURE 1 study. *Rheumatology (Oxford)* 2019; 58: 859-868.
7. Fong W, Holroyd C, Davidson B et al.: The effectiveness of a real life dose reduction strategy for tumour necrosis factor inhibitors in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55: 1837-1842.
8. Landewe R, Sieper J, Mease P et al.: Efficacy and safety of continuing versus withdrawing adalimumab therapy in maintaining remission in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (ABILITY-3): a

Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 11.05.2020

multicentre, randomised, double-blind study. Lancet 2018; 392: 134-144.

9. Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J et al.: Maintenance of biologic-free remission with naproxen or no treatment in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from a 6-month, randomised, open-label follow-up study, INFAST Part 2. Ann Rheum Dis 2014; 73: 108-113.

10. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS et al.: 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. Arthritis Rheumatol 2019; 71: 1599-1613.

11. van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC et al.: Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. Ann Rheum Dis 2017; 76: 1340-1347.

12. Deodhar A, Gensler LS, Kay J et al.: A Fifty-Two-Week, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Certolizumab Pegol in Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. Arthritis Rheumatol 2019; 71: 1101-1111.

13. Olivieri I, Fanizza C, Gilio M, Ravasio R: Efficacy, safety and cost per responder of biologics in the treatment of non-radiographic axial spondyloarthritis. Clin Exp Rheumatol 2016; 34: 935-940.

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)

Was ist der Behandlungsstandard in der Behandlung von Erwachsenen mit beiden Formen der „aktiven axialen Spondyloarthritis, die auf konventionelle Therapie nicht ausreichend angesprochen haben“?

Definition von „beiden Formen“ der axialen Spondyloarthritis (axSpA): Patienten mit axSpA können neben entzündlichen Veränderungen auch Strukturveränderungen in den Sakroiliakalgelenken (SIG) sowie der Wirbelsäule aufweisen (1). Je nach Ausmaß der strukturellen Veränderungen in den SIG wird die axSpA in eine „nicht-röntgenologische“ Form (nr-axSpA) und in eine „röntgenologische“ Form (r-axSpA) eingeteilt bzw. klassifiziert (2). Synonym mit dem neueren Ausdruck der r-axSpA wird die Erkrankung auch als ankylosierende Spondylitis (AS) oder als Morbus Bechterew bezeichnet. Einteilung als röntgenologische Form (r-axSpA) basiert auf dem sicheren Nachweis struktureller Veränderungen in den SIG und wird anhand der modifizierten New-York-Kriterien graduiert und klassifiziert (3).

Definition einer „aktiven axialen Spondyloarthritis“: Es wird vorausgesetzt, dass unter einer aktiven axSpA Erkrankung eine Erkrankung mit hoher Krankheitsaktivität verstanden wird. Eine hohe Krankheitsaktivität wird sowohl durch Patientenselbstausskunft als auch durch den Nachweis objektiver Entzündungszeichen (CRP oder Bildgebung wie MRT) nachgewiesen. Zur Erfassung der selbstberichteten Krankheitsaktivität wird der Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) und als Compound-Messinstrument (BASDAI Fragen plus CRP/BSG plus Patientenglobalurteil) der Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) verwendet (4).

Antwort auf Frage 1: Die Therapie bei Patienten mit axSpA richtet sich nach der Höhe der Krankheitsaktivität und nach dem Ausmaß der Funktionseinschränkungen. Bei symptomatischen Patienten kommt gemäß der S3-Leitlinie „Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen“ der Einsatz von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) bei symptomatischen Patienten mit axialer SpA als Mittel der ersten Wahl in Frage (E8-10, LL2019, Empfehlungsgrad A) (1). Dabei ist in der Regel zur Erlangung von Symptomkontrolle die Therapie in maximaler Dosierung über einen Zeitraum von 4 Wochen erforderlich. Wenn das erste NSAR innerhalb von 2 Wochen nicht zu einer Reduktion der Krankheitsaktivität geführt hat, sollte ein zweites NSAR für weitere 2-4 Wochen verordnet werden (E8-13, LL2019, Empfehlungsgrad B). Bei Patienten mit persistierend hoher entzündlicher Krankheitsaktivität und unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene NSAR-Therapie oder Unverträglichkeit von NSAR soll eine Therapie mit Biologika begonnen werden (E8-15, LL2019, Empfehlungsgrad A). Diese Empfehlungen finden sich gleichlautend auch in den internationalen ASAS/EULAR Empfehlungen für das Management der axSpA (5).

Der Behandlungsstandard in der Behandlung von Erwachsenen mit beiden Formen der „aktiven axialen Spondyloarthritis, die auf konventionelle Therapie nicht ausreichend angesprochen haben“ ist also die Einleitung einer Biologika Therapie. Dabei sind Unterschiede in der Zulassung für TNF- und IL-17-Inhibitoren für der axSpA verwandte Erkrankungen wie Psoriasis und M. Crohn zu beachten (dies wird sich durch die Erweiterung der bisherigen Indikation von Ixekizumab (EMA positive opinion für nr-axSpA erfolgt) sowie die erwartete Zulassung von Secukinumab für die nr-axSpA in 2020 ändern).

TNF Inhibitoren sind bis auf Infliximab (nur AS) für beide Formen der axialen SpA zugelassen. Für Patienten mit r-axSpA reicht der Nachweis der selbstberichteten Krankheitsaktivität aus (operationalisiert durch einen BASDAI Schwellenwert von ≥ 4), bei der nr-axSpA sind neben dem erhöhten BASDAI Wert auch noch der objektive Nachweis von Entzündung (entweder CRP oder Nachweis einer Entzündung in dem MRT der SIG) notwendig.

IL-17-Inhibitoren sind aktuell nur für Patienten mit r-axSpA zugelassen. Die Zulassungsstudien für nr-

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)

axSpA sind aber bereits erfolgreich abgeschlossen und es liegt für Ixekizumab eine EMA positive opinion für nr-axSpA vor).

Wie grundsätzlich sonst auch ist immer eine differenzialdiagnostische Abklärung von Rückenschmerzen erforderlich, so dass als Standard im Management der Erkrankung zunächst die differenzialdiagnostische Einordnung von Rückenschmerzen (u.a. Degeneration, Fraktur, Fibromyalgie) vor Beginn und Änderung einer Therapie erfolgen muss.

Bei Patienten mit axSpA und symptomatischer peripherer Arthritis kann die Therapieentscheidung zur Therapieeskalation auch aufgrund peripherer Manifestation wie Arthritis und Enthesitis, aber auch verstärkten extramuskuloskeletalen Manifestationen beruhen. Für diesen Sachverhalt liegen kaum Daten aus kontrollierten Studien vor. Die Leitlinie empfiehlt die Einleitung einer TNF-Blocker-Therapie, wenn der Patient auf mindestens eine lokale Steroidinjektion ungenügend angesprochen hat, und ein angemessener Behandlungsversuch mit einem Basistherapeutikum, bevorzugt Sulfasalazin, keine Wirkung gezeigt hat (E 8-16, LL2019, Empfehlungsgrad B).

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von "Erwachsenen mit aktiver axialer Spondyloarthritis, die auf konventionelle Therapie nicht ausreichend angesprochen haben", die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Bei Patienten mit axialer SpA, die auf NSAR nicht ausreichend gut angesprochen haben, und bei denen eine Biologika Therapie indiziert ist, muss sich der behandelnde Arzt bei

- Patienten mit nr-axSpA zwischen verschiedenen TNF Inhibitoren entscheiden.
- Patienten mit r-axSpA zwischen TNF oder IL-17 Inhibitoren entscheiden.

Entscheidung zwischen TNF und IL-17 Inhibitoren: Eine Empfehlung, ob mit einem TNF-Inhibitor oder mit einem IL-17-Inhibitor begonnen werden soll, kann aufgrund der Studiendaten zur Wirksamkeit auf das Achsenskelett und Sicherheit nicht gegeben werden (Empfehlung 8-21, LL2019, Statement). Die Leitlinie stellt aber in dieser Empfehlung auch fest, dass für TNF-Inhibitoren längere Erfahrungen in der klinischen Anwendung bestehen.

Diese Empfehlung begründet sich darin, dass weder Vergleichsstudien (head-to-head Studie (H2H)) zwischen TNF-Inhibitoren und IL-17-Inhibitoren noch Strategiestudien bei Patienten mit axialer SpA vorliegen. Dadurch kann die Effektstärke auf die Reduktion der Krankheitsaktivität nicht vergleichend beurteilt werden. Zur Beurteilung einer unterschiedlich starken Hemmung der radiologischen Progression im Vergleich zwischen Adalimumab (als TNF Inhibitor) und Secukinumab (als IL-17 Inhibitor) wird aktuell eine H2H-Studie durchgeführt (Studienprotokoll (6)). Aufgrund der unterschiedlichen Wirksamkeit von TNFi und den IL-17 Inhibitoren in Bezug auf extraskeletale Manifestationen kann in der klinischen Entscheidungsfindung die Wirksamkeit auf eine begleitende Psoriasis oder Uveitis bzw. CED berücksichtigt werden. Secukinumab als IL-17 Inhibitor hat eine exzellente Wirksamkeit in Bezug auf eine Psoriasis vulgaris, aber keine Wirksamkeit in Bezug auf eine akute anteriore Uveitis oder eine CED (Zulassung besteht für die r-axSpA, Psoriasisarthritis und einer Psoriasis vulgaris) (7-9). Verschiedene TNF Inhibitoren sind für die axiale SpA, Psoriasisarthritis und einer Psoriasis vulgaris sowie CED und Uveitis zugelassen (weitere Ausführungen siehe **Entscheidung zwischen den verschiedenen TNF Inhibitoren**).

Die o.g. Kriterien beziehen sich überwiegend auf die Ersteinstellung eines Biologikums. Die Leitlinie stellt fest, dass bei nicht-ausreichender Wirksamkeit eines Biologikums und bestehender hoher entzündlicher Krankheitsaktivität der Wechsel auf ein weiteres Biologikum erfolgen sollte (E 8-22, LL2019, Empfehlungsgrad B)). Die Datenlage zu Therapiewechsel bei bDMARD Therapie ist spärlich und bezieht sich überwiegend auf TNFi Daten. Der Wechsel von einem TNFi zu einem anderen ist möglich, ist aber mit einem schlechteren Therapieansprechen verknüpft. Diese Aussage basiert auf drei systematischen Reviews und mehreren Registerstudien; kontrollierte Studien fehlen (10-14). Beide Reviews zeigen, dass der Wechsel für einen Teil der Patienten erfolgreich ist, aber mit einem schlechteren Therapieansprechen

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)

verknüpft ist. Drug survival war bei dem 2. TNFi (47-72% über 2 Jahre) oder 3. TNFi (49% über 2 Jahre) niedriger als beim ersten TNFi. In der dänischen Kohorte mussten 30% der Patienten auf einen zweiten TNFi umgestellt werden, wobei der Hauptgrund für die Umstellung der sekundäre Wirkverlust war (11). Von den umgestellten Patienten erreichten immer noch 52% der Patienten eine klinische Remission, Daten der Schweizer Kohorte legen nahe, dass das mittlere Therapiedauer bei Patienten mit Wechsel auf einen zweiten TNFi bei primärer Wirkungslosigkeit deutlich kürzer ist als bei einem sekundären Wirkverlust (mittlere Therapiedauer mit einem zweiten TNFi: 1.06 Jahre (95 %CI, 0.75 – 1.96) nach primärem Versagen versus 3.76 Jahre (95 %CI 3.12 – 4.28) nach sekundärem Versagen (12). In einer prospektiven longitudinalen Kohorte aus Schweden mit 514 AS Patienten wechselten 77 Patienten auf einen zweiten TNFi, entweder wegen Wirkverlust oder wegen Nebenwirkungen (10). Die Krankheitsaktivität konnte zwar für einige Patienten gesenkt werden, die Krankheitsaktivität war aber höher als in der Patientengruppe, die keinen Wechsel der Medikation durchführen mussten. Daten zur Effektivität einer Änderung des Wirkprinzips liegen nicht vor.

Entscheidung zwischen den verschiedenen TNF Inhibitoren: Die Leitlinie stellt fest, dass bei axSpA Patienten mit extra-muskuloskelettalen Manifestationen, insbesondere bei Vorliegen einer Uveitis, chronisch-entzündlichen Darmerkrankung oder Psoriasis die unterschiedliche Effektivität der verschiedenen Biologika auf diese Manifestationen beachtet werden sollte (E 8-17, LL2019, Empfehlungsgrad B)). Die Unterschiede basieren auf der molekularen Struktur der TNF Inhibitoren (Fusionsprotein und monoklonale Antikörper), die insbesondere bei Patienten mit Uveitis oder CED zum Tragen kommen. In einer Meta-Analyse von Studien mit AS-Patienten zeigte sich, dass es während einer Therapie mit Infliximab kaum zu Aktivität einer CED kam, während dies unter Etanercept häufiger beobachtet wurde (15). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich bei Patienten mit Uveitis. Adalimumab oder Infliximab sind im Vergleich zum Fusionsprotein Etanercept effektiver in der Verhinderung neuer Schübe oder einer Erstmanifestation einer AAU bei Patienten mit axSpA (16-18).

Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen.

(hier ergänzen – sofern verfügbar – auf welcher (Daten-)Grundlage basiert die Einschätzung; ggf. beifügen der zitierten Quellen)

Was genau fällt in der Behandlung der „aktiven axialen Spondyloarthritis“ unter eine konventionelle Therapie?

Unter einer konventionellen Therapie wird sowohl eine nicht-medikamentöse Therapie als auch eine Therapie mit einem NSAR verstanden. Allerdings ist zu betonen, dass der Begriff „konventionelle Therapie“ in der S3-Leitlinie „Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen“ nicht verwendet wird, da er für die Beschreibung der Therapie der axSpA im deutschen Sprachraum nicht häufig eingesetzt wird. Er findet sich jedoch im englischsprachigen Schrifttum häufig als „conventional therapy“.

Nicht-medikamentöse Therapie: Das optimale Management für Patienten mit axialer SpA sollte eine Kombination aus nicht-pharmakologischen und pharmakologischen Maßnahmen beinhalten (E8-1, LL2019, Empfehlungsgrad B). Allerdings muss festgestellt werden, dass die Studienlage zu Bewegungstherapien bei axSpA Patienten, methodisch bedingt, eher spärlich ist und qualitativ nicht mit interventionellen Studien zur Überprüfung der Wirksamkeit bei einer medikamentösen Therapie verglichen werden kann.

Körperliche Aktivität stellt neben der gewöhnlich parallellaufenden medikamentösen Therapie eine wesentliche Säule im Behandlungskonzept der axialen SpA dar. Ziele der Bewegungstherapie sind nicht nur der Erhalt der körperlichen Beweglichkeit und die Verminderung der Steifheit, sondern auch die Schmerzreduktion, eine verbesserte Haltung, Koordination, Sturzprophylaxe und der Erhalt der funktionalen Gesundheit. Die körperliche Aktivität sollte sich auf die Bereiche kardiorespiratorisches Training, Widerstandsübungen, Dehnungen und Stabilisationsübungen erstrecken. Nicht-medikamentöse

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)

Therapieoptionen existieren für folgende Methoden: Bewegungstherapien (angeleitete Einzelkrankengymnastik, Eigenübungsprogramm im Rahmen der häuslichen Bewegungstherapie, angeleitete Gruppentherapien und eine Kombination, Balneotherapie als auch Übungen im Trockenen), manuelle Therapie. Hyperthermie/Kältetherapie, Elektrotherapie und ggf. Ergotherapie.

Bewegungsübungen, die zu Hause durchgeführt werden, sind zwar effektiv, aber allein nicht immer ausreichend. Angeleitete Bewegungstherapien (als Trocken- oder Wasserübungen), individuell oder als Gruppe, sollten zusätzlich zum häuslichen Bewegungsprogramm verordnet werden (E8-6, LL2019, Empfehlungsgrad B). Die Leitlinie empfiehlt, dass Bewegungstherapien zusätzlich zur medikamentösen Therapie (B) bzw. interventionellen Therapien (Expertenkonsens) erfolgen sollten, da sie zu einer weiteren Verbesserung der Beweglichkeit und der Funktionsfähigkeit im Alltag führen (E8-7, LL2019, Empfehlungsgrad B). Manuelle Therapie (Mobilisation) kann durchgeführt werden, um eine Verbesserung der Wirbelsäulenbeweglichkeit und eine verbesserte Körperhaltung zu erreichen. Manipulationen an der Wirbelsäule sollten nicht durchgeführt werden (E8-8 und 8-9, LL2019, Empfehlungsgrad B).

NSAR: Wie in Antwort 1 bereits dargestellt, ist bei symptomatischen Patienten mit axSpA der Einsatz von NSAR Mittel der ersten Wahl (E8-10, LL2019, Empfehlungsgrad A). Dabei richtet sich die Dosierung und Therapiedauer der NSAR inklusive Coxibe nach der Intensität der Beschwerden des Patienten (E8-11, LL2019, Statement). Eine kontinuierliche Therapie mit NSAR ist indiziert, solange diese für eine gute Symptomkontrolle erforderlich ist ((E8-14, LL2019, Statement).

Referenzen:

1. Kiltz U, Braun J, Dgrh, Becker A, Degam, Chenot JF, 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. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):777-83.
3. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984;27(4):361-8.
4. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol.* 1994;21(12):2286-91.
5. 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):978-91.
6. Baraliakos X, Ostergaard M, Gensler LS, Poddubnyy D, Lee EY, Kiltz U, et al. Comparison of the Effects of Secukinumab and Adalimumab Biosimilar on Radiographic Progression in Patients with Ankylosing Spondylitis: Design of a Randomized, Phase IIIb Study (SURPASS). *Clinical drug investigation.* 2020;40(3):269-78.
7. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K, et al. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. *N Engl J Med.* 2014;371(4):326-38.
8. Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, Vandemeulebroecke M, Reinisch W, Higgins PD, et al. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut.* 2012;61(12):1693-700.
9. Dick AD, Tugal-Tutkun I, Foster S, Zierhut M, Melissa Liew SH, Bezlyak V, et al. Secukinumab in the treatment of noninfectious uveitis: results of three randomized, controlled clinical trials. *Ophthalmology.* 2013;120(4):777-87.
10. Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, Mikkelsen K, Rodevand E, Koldingsnes W, et al. Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):157-63.

11. Glinborg B, Ostergaard M, Krogh NS, Tarp U, Manilo N, Loft AG, 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):1149-55.
12. Ciurea A, Exer P, Weber U, Tamborrini G, Steininger B, Kissling RO, 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.
13. Navarro-Compan V, Plasencia-Rodriguez C, de Miguel E, Diaz Del Campo P, Balsa A, Gratacos J. Switching biological disease-modifying antirheumatic drugs in patients with axial spondyloarthritis: results from a systematic literature review. *RMD Open.* 2017;3(2):e000524.
14. Deodhar A, Yu D. Switching tumor necrosis factor inhibitors in the treatment of axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47(3):343-50.
15. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Davis J, van der Heijde D, Haibel H, et al. Differences in the incidence of flares or new onset of inflammatory bowel diseases in patients with ankylosing spondylitis exposed to therapy with anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Arthritis Rheum.* 2007;57(4):639-47.
16. Sieper J, Koenig A, Baumgartner S, Wishneski C, Foehl J, Vlahos B, et al. Analysis of uveitis rates across all etanercept ankylosing spondylitis clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):226-9.
17. Lie E, Lindstrom U, Zverkova-Sandstrom T, Olsen IC, Forsblad-d'Elia H, Askling J, et al. Tumour necrosis factor inhibitor treatment and occurrence of anterior uveitis in ankylosing spondylitis: results from the Swedish biologics register. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(9):1515-21.
18. Rudwaleit M, Rodevand E, Holck P, Vanhoof J, Kron M, Kary S, et al. Adalimumab effectively reduces the rate of anterior uveitis flares in patients with active ankylosing spondylitis: results of a prospective open-label study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(5):696-701.