

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

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

Guselkumab

Vom 20. Mai 2021

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	17
4. Verfahrensablauf	17
5. Beschluss	19
6. Anhang	26
6.1. Veröffentlichung im Bundesanzeiger	26
B. Bewertungsverfahren	31
1. Bewertungsgrundlagen	31
2. Bewertungsentscheidung	31
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	31
2.2 Nutzenbewertung	31
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	31
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	31
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	31
2.2.4 Therapiekosten	31
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	32
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	33
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	38
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	39
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	39
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	41
5.1 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH	41
5.2 Stellungnahme der UCB Pharma GmbH	90

5.3	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	94
5.4	Stellungnahme der Amgen GmbH.....	98
5.5	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	101
5.6	Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	107
5.7	Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH	115
5.8	Stellungnahme der Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH.....	122
5.9	Stellungnahme der Almirall Hermal GmbH	132
5.10	Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa).....	139
D.	Anlagen	145
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	145
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	154

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 Guselkumab (Tremfya) wurde am 1. Dezember 2017 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 20. November 2020 hat Guselkumab 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 30. November 2020, 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 Guselkumab mit dem neuen Anwendungsgebiet (Psoriasis-Arthritis) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. März 2021 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und

damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Guselkumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Guselkumab 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 Guselkumab (Tremfya) gemäß Fachinformation

Tremfya, als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX), ist für die Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten indiziert, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (disease-modifying antirheumatic drug, DMARD) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20.05.2021):

Siehe zugelassenes [neues] Anwendungsgebiet.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben:
 - ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein Interleukin-Inhibitor (Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat

- b) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben.
 - der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder

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

Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat

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. Im Indikationsgebiet Psoriasis-Arthritis sind folgende Wirkstoffe verschiedener Wirkstoffklassen zugelassen:

- steroidale Antirheumatika: Prednisolon, Prednison, Triamcinolon
- nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR): z.B. Acemetacin
- klassische synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (csDMARDs): Methotrexat, Leflunomid
- biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (bDMARDs):
 - TNF-alpha-Inhibitoren: Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab
 - Interleukin-Inhibitoren: Guselkumab, Ixekizumab, Secukinumab, Ustekinumab
 - das Immunsuppressivum Abatacept
- zielgerichtete synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (tsDMARDs):
 - JAK-Inhibitoren: Tofacitinib, Upadacitinib
 - der Phosphodiesterase-4-Inhibitor Apremilast

zu 2. Nicht-medikamentöse Maßnahmen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Frage.

zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:

- Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Apremilast vom 6. August 2015.
- Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Ixekizumab vom 16. August 2018.
- Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Tofacitinib vom 21. Februar 2019.
- Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Secukinumab vom 18. Februar 2021.

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Guselkumab ist zugelassen für Patienten, die auf eine vorangegangene Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Für diese Patienten stellt eine alleinige Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika oder Glukokortikoiden keine adäquate Therapieoption mehr dar. Auch wenn insbesondere die lokale Injektion von Glukokortikoiden ggf. bei einigen Patienten als Add-on-Therapie zur Anwendung kommt, stellen nichtsteroidale Antirheumatika und Glukokortikoide im vorliegenden Anwendungsgebiet keine zweckmäßige Therapieoption dar, weshalb beide Wirkstoffklassen bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht weiter berücksichtigt werden.

- Zu a) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Für Patienten, die auf eine vorangegangene konventionelle krankheitsmodifizierende antirheumatische (csDMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, ist eine erstmalige Behandlung mit einem bDMARD angezeigt. Für diese Patienten wird gemäß den aktuellen Therapieempfehlungen der European League Against Rheumatism (EULAR 2020)² die Therapie mit einem TNF-alpha-Inhibitor (Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab und Infliximab), einem Interleukin-17-Inhibitor (Ixekizumab und Secukinumab) oder einem Interleukin-12/23-Inhibitor (Ustekinumab) empfohlen.

Für Patienten, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, werden deshalb die TNF-alpha-Inhibitoren (Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab und Infliximab), die Interleukin-17-Inhibitoren Ixekizumab und Secukinumab sowie der Interleukin-12/23-Inhibitor Ustekinumab, ggf. in Kombination mit Methotrexat, als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen bestimmt.

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

Für Patienten, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben, wird der Wechsel auf ein anderes bDMARD (TNF-alpha-Inhibitor, Interleukin-Inhibitor) empfohlen.

Für Patienten, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben, werden daher im Rahmen eines Therapiewechsels die TNF-alpha-Inhibitoren (Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab und Infliximab), die Interleukin-17-Inhibitoren Ixekizumab und Secukinumab sowie der Interleukin-12/23-Inhibitor Ustekinumab, ggf. in Kombination mit Methotrexat, als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen bestimmt. Eine Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

² Gossec L, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. Ann Rheum Dis 2020;79:700-712.

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 Guselkumab wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 vor. Beide Studien waren bereits Gegenstand der Erstbewertung des Wirkstoffes Guselkumab in der Indikation Plaque-Psoriasis.

Bei den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 handelt es sich um randomisierte, doppelblinde Studien. In beiden Studien wurde Guselkumab im Vergleich zu Placebo und Adalimumab bei erwachsenen Patienten mit Plaque-Psoriasis untersucht. Eingeschlossen wurden jeweils Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (betroffene Körperoberfläche [BSA] ≥ 10 , Psoriasis Area and Severity Index [PASI] ≥ 12 und Static Physician's Global Assessment [sPGA] ≥ 3), für die eine systemische Therapie oder Fototherapie infrage kam und die entweder systemtherapienaiv waren oder bereits mit einer systemischen Therapie vorbehandelt waren. Das Vorliegen einer Psoriasis-Arthritis war hingegen keine Voraussetzung für den Einschluss der Patienten in die Studie. Dennoch wurden Patienten in die Studien eingeschlossen, die neben der Plaque-Psoriasis auch eine Psoriasis-Arthritis aufwiesen.

Auch anhand der erhobenen Endpunkte ist erkennbar, dass beide Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit von Guselkumab in der Indikation Plaque-Psoriasis aufgesetzt wurden. Die primären Endpunkte beider Studien waren ein PASI 90-Response und ein Investigator's-Global-Assessment(IGA)-Wert von 0 oder 1. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität, Remission (PASI 100), Endpunkte zur Symptomatik, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen. Psoriasis-Arthritis spezifische Endpunkte wurden hingegen nicht erhoben.

Das Design beider Studien umfasste eine 4-wöchige Screeningphase, der sich eine 24 (VOYAGE 2) beziehungsweise 48 Wochen (VOYAGE 1) umfassende Behandlungsphase anschloss.

Relevante Patientenpopulation

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind grundsätzlich nur diejenigen Patienten relevant, die neben einer Plaque-Psoriasis auch eine Psoriasis-Arthritis aufwiesen. Der pharmazeutische Unternehmer legt daher aus beiden Studien Auswertungen zu Teilpopulationen mit patientenberichteter symptomatischer Psoriasis-Arthritis vor. Da jedoch zu Studienbeginn keine Angaben zur Charakterisierung der Psoriasis-Arthritis-Erkrankung erfasst wurden, fehlt die Information, ob bei den Patienten zu Baseline der Studie eine aktive Psoriasis-Arthritis vorlag (z.B. anhand der Classification Criteria for the Diagnosis of Psoriatic Arthritis (CASPAR)-Kriterien). Angaben zur Ausprägung der Psoriasis-Arthritis-Erkrankung, zur Krankheitsschwere oder zur Anzahl und Schädigung der beteiligten Gelenke liegen entsprechend nicht vor.

Aufgrund der fehlenden Informationen zur Charakterisierung der Psoriasis-Arthritis in den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 lassen sich folglich auf Basis der vorgelegten Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen von Guselkumab gegenüber Adalimumab für die Indikation Psoriasis-Arthritis ableiten. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für den zu bewertenden Wirkstoff Guselkumab liegen keine direktvergleichenden Studien bei Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, vor.

Der pharmazeutische Unternehmer legt daher für die Nutzenbewertung einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkompator Placebo mit zwei Studien auf der Seite von Guselkumab und einer Studie auf der Seite von Ustekinumab vor. Es handelt sich um die Studien COSMOS und DISCOVER 1 (jeweils mit Guselkumab vs. Placebo) einerseits und PSUMMIT 2 (Ustekinumab vs. Placebo) andererseits. Da im relevanten Anwendungsgebiet sowohl auf der Guselkumab-Seite als auch auf der Ustekinumab-Seite ausschließlich RCTs gegenüber Placebo vorliegen, kommt für einen adjustierten indirekten Vergleich einzig Placebo als Brückenkompator infrage.

Die drei Studien wurden jeweils mit Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis durchgeführt, die auf eine Vorbehandlung mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Bei der Studie COSMOS handelt es sich dabei um bDMARDs, bei den Studien DISCOVER 1 und PSUMMIT 2 um csDMARDs. Für die Nutzenbewertung sind jedoch nur diejenigen Patienten relevant, die auf bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Der pharmazeutische Unternehmer identifiziert in den Studien jeweils eine relevante Teilpopulation.

Studie COSMOS (Guselkumab vs. Placebo)

Die Studie COSMOS ist eine doppelblinde RCT zum Vergleich von Guselkumab mit Placebo. Eingeschlossen wurden Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine Vorbehandlung mit bis zu zwei TNF-alpha-Inhibitoren unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Die Behandlungsdauer betrug insgesamt 48 Wochen, wobei ab Woche 24 alle Patienten des Placeboarms mit Guselkumab behandelt wurden. In der Studie wurden Endpunkte zur Gesamtmortalität, der Arthritis-bedingten Morbidität, der Plaque-Psoriasis-bedingten Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen erhoben.

Studie DISCOVER 1 (Guselkumab vs. Placebo)

Die Studie DISCOVER 1 ist eine doppelblinde RCT zum Vergleich von Guselkumab mit Placebo. Eingeschlossen wurden Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine Vorbehandlung mit csDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Außerdem konnte eine Therapie mit bis zu zwei TNF-alpha-Inhibitoren erfolgt sein, die aber spätestens 4 Wochen vor Studienbeginn beendet werden musste. Die Behandlungsdauer betrug insgesamt 52 Wochen, wobei nach 24 Wochen alle Patienten des Placeboarms Guselkumab erhielten. In der Studie wurden Endpunkte zur Gesamtmortalität, der Arthritis-bedingten Morbidität, der Plaque-Psoriasis-bedingten Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen erhoben.

Studie PSUMMIT 2 (Ustekinumab vs. Placebo)

Die Studie PSUMMIT 2 ist eine doppelblinde RCT zum Vergleich von Ustekinumab mit Placebo. Eingeschlossen wurden Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine Vorbehandlung mit csDMARDs und/oder nicht steroidal Antirheumatika (NSARs), gegebenenfalls aber auch auf eine Vortherapie mit TNF-alpha-Inhibitoren unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Die Behandlungsdauer betrug insgesamt 52 Wochen, wobei nach 24 Wochen alle Patienten des Placeboarms Ustekinumab erhielten. In der Studie wurden Endpunkte zur Gesamtmortalität, der Arthritis-bedingten Morbidität, der Plaque-Psoriasis-bedingten Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen erhoben.

Therapieanpassung in den Studien zu Woche 16 (Early Escape)

In allen drei Studien bestand die Möglichkeit, ab Woche 16 eine Anpassung der bestehenden Therapie (Early Escape) zu erhalten. Voraussetzung für diesen Early Escape war jeweils, dass innerhalb dieses Zeitraums die Anzahl der geschwollenen und druckschmerzempfindlichen Gelenke nicht um mindestens 5 % zurückging.

In den Studien COSMOS und PSUMMIT 2 erfolgte bei Early Escape in den Placeboarmen ein Wechsel auf die jeweilige Intervention. In der Studie DISCOVER 1 blieben bei Early Escape die Studienbehandlungen unverändert, hier wurde nur die Begleittherapie angepasst.

Adjustierter indirekter Vergleich von Guselkumab gegenüber Ustekinumab

Der Anteil an Patienten mit einem sog. Early Escape aufgrund von Nichtansprechen zu Woche 16 war in den beiden Studien COSMOS und PSUMMIT 2 sehr groß, weshalb das endpunktübergreifende Verzerrungspotential für die Ergebnisse der beiden Studien COSMOS und PSUMMIT 2 als hoch bewertet wird. So haben zum relevanten Analysezeitpunkt (Woche 24) in der Studie COSMOS 48 % der Patienten des Placeboarms zu Guselkumab gewechselt, in der Studie PSUMMIT 2 haben 25 % der Patienten des Placeboarms zu Ustekinumab gewechselt.

Da somit im adjustierten indirekten Vergleich auf der Seite des direkten Vergleichs von Ustekinumab mit dem Brückenkomparator Placebo (Studie PSUMMIT 2) nur eine Studie mit einem hohen Verzerrungspotential vorliegt, ist insgesamt die Unsicherheit der vorgelegten Daten zu hoch, um valide Aussagen zum Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten zu können.

Unabhängig von den beschriebenen methodischen Limitationen zeigt sich nach Aussage des IQWiG im indirekten Vergleich bei keinem der vom pharmazeutischen Unternehmer eingeschlossenen Endpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Guselkumab und Ustekinumab.

Der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich von Guselkumab gegenüber Ustekinumab über den Brückenkomparator Placebo ist somit aufgrund methodischer Limitationen nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen ableiten zu können. Ein Zusatznutzen ist damit für Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben, nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Guselkumab.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Tremfya, als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat, ist für die Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten indiziert, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.
- b) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Zu Patientenpopulation a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein Interleukin-Inhibitor (Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat, bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die RCTs VOYAGE 1 und VOYAGE 2 vor. In beiden Studien wurde Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab bei erwachsenen Patienten mit Plaque-Psoriasis untersucht. Das Vorliegen einer Psoriasis-Arthritis war keine Voraussetzung für den Einschluss der Patienten in die Studie. Dennoch wurden Patienten in die Studien eingeschlossen, die neben der Plaque-Psoriasis auch eine Psoriasis-Arthritis aufwiesen. Zu Studienbeginn wurden allerdings keine Angaben zur Charakterisierung der Psoriasis-Arthritis-Erkrankung erfasst, sodass Informationen zur Ausprägung, zur Krankheitsschwere sowie zur Anzahl und Schädigung der beteiligten Gelenke fehlen.

Auf Basis der vorgelegten Daten lassen sich somit keine Aussagen zum Zusatznutzen von Guselkumab gegenüber Adalimumab für die Indikation Psoriasis-Arthritis ableiten. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Zu Patientenpopulation b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat, bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die zu bewertende Patientengruppe aufgrund fehlender direktvergleichender Daten von Guselkumab gegenüber einem Wirkstoff der zweckmäßigen Vergleichstherapie einen adjustierten indirekten Vergleich von Guselkumab gegenüber Ustekinumab über den Brückenkomparator Placebo vor. Aufgrund methodischer Limitationen ist der vorgelegte indirekte Vergleich jedoch nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens geeignet. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Die vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelten Angaben sind aufgrund des methodischen Vorgehens insgesamt mit Unsicherheiten behaftet. Daher werden den Angaben die Daten aus dem Beschluss des G-BA zu Ixekizumab aus dem Jahr 2018³ sowie aus dem Beschluss zu Secukinumab aus dem Jahr 2021⁴ zugrunde gelegt.

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 Tremfya (Wirkstoff: Guselkumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. Februar 2021):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Guselkumab soll nur durch in der Therapie von Patienten mit Psoriasis-Arthritis erfahrene Fachärzte erfolgen.

Bei Patienten, die nach 24 Wochen Behandlungsdauer nicht auf die Therapie angesprochen haben, sollte ein Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

2.4 Therapiekosten

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

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Guselkumab ist allein oder in Kombination mit Methotrexat zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis zugelassen. Die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie beider Patientengruppen können ebenfalls sowohl im Rahmen einer Monotherapie als auch in Kombination mit Methotrexat eingesetzt werden. Somit fallen die entsprechenden Kosten für Methotrexat ggf. sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als

³ Nutzenbewertungsbeschluss des G-BA zu Ixekizumab vom 16. August 2018.

⁴ Nutzenbewertungsbeschluss des G-BA zu Secukinumab vom 18. Februar 2021.

auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie an und werden deshalb nicht separat aufgeführt.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Guselkumab	1 x alle 56 Tage	6,5	1	6,5
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a) und b)				
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 Tage	6,5	1	6,5
Ixekizumab	1 x alle 28 Tage	13	1	13
Secukinumab	1 x monatlich	12	1	12
Ustekinumab	1 x alle 84 Tage	4,3	1	4,3

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).⁵

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					
Guselkumab	100 mg	100 mg	1 x 100 mg	6,5	6,5 x 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a) und b)					
Adalimumab	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	26,1	26,1 x 40 mg
Certolizumab Pegol	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
Etanercept	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	52,1	52,1 x 50 mg
Golimumab	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	12	12 x 50 mg
Infliximab	5mg/kg	385 mg	4 x 100 mg	6,5	26 x 100 mg
Ixekizumab	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	13	13 x 80 mg
Secukinumab	150 mg - 300 mg	150 mg - 300 mg	1 x 150 mg - 1 x 300 mg	12	12 x 150 mg - 12 x 300 mg
Ustekinumab	45 mg	45 mg	1 x 45 mg	4,3	4,3 x 45 mg

⁵ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Kosten:

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

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Guselkumab	2 ILO	6.091,60 €	1,77 €	0,00 €	6.089,83 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Adalimumab ⁶	6 ILO	2.858,93 €	1,77 €	228,57 €	2.628,59 €
Certolizumab Pegol ⁶	6 ILO	2.858,93 €	1,77 €	228,57 €	2.628,59 €
Etanercept ⁶	12 ILO	2.858,93 €	1,77 €	228,57 €	2.628,59 €
Golimumab ⁶	3 IFE	2.605,68 €	1,77 €	207,91 €	2.396,00 €
Infliximab ⁶	5 PIK	3.490,29 €	1,77 €	280,08 €	3.208,44 €
Ixekizumab	3 IFE	4.175,73 €	1,77 €	0,00 €	4.173,96 €
Secukinumab 150 mg	6 ILO	5.173,49 €	1,77 €	0,00 €	5.171,72 €
Secukinumab 300 mg	3 ILO	5.173,49 €	1,77 €	0,00 €	5.171,72 €
Ustekinumab	1 ILO	5.258,42 €	1,77 €	297,03 €	4.959,62 €
Abkürzungen: IFE = Injektionslösung in einer Fertigspritze; ILO = Injektionslösung; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates					

Stand Lauer-Taxe: 15. April 2021

⁶ Festbetrag

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

Zudem sind die Patienten bei einer Therapie mit Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab und Infliximab auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die jeweilige Behandlung eingeleitet wird. Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich⁷. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. Ist HBs-Antigen positiv, ist eine aktive HBV-Infektion nachgewiesen. Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Guselkumab nicht erforderlich.

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.

⁷ „Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion AWMF-Register-Nr.: 021/011“ https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-011l_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
Zu bewertendes Arzneimittel: Guselkumab				
entfällt				
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Adalimumab Certolizumab Pegol Etanercept Golimumab Infliximab Ustekinumab	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	1	58,00 €	58,00 €
	Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1	16,24 €	16,24 €
Adalimumab Certolizumab Pegol Etanercept Golimumab Infliximab	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ⁸	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32823) ⁹	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

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

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

Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekosten

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. Oktober 2016 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Es fanden Überprüfungen der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat zuletzt in seiner Sitzung am 7. Juli 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 30. November 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Guselkumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. Dezember 2020 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Guselkumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 24. Februar 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. März 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. März 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 6. April 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 27. April 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Mai 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11. Oktober 2016	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	11. September 2017 7. Juli 2020	Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	31. März 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. April 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. April 2021 21. April 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	27. April 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Mai 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Mai 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Vom 20. Mai 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Mai 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 20. Mai 2021 (BAnz AT 22.06.2021 B3), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Guselkumab gemäß dem Beschluss vom 17. Mai 2018, zuletzt geändert am 24. Juli 2018 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Guselkumab

Beschluss vom: 20. Mai 2021

In Kraft getreten am: 20. Mai 2021

BAnz AT 29.06.2021 B5

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. November 2020):

Tremfya, als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX), ist für die Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten indiziert, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (disease-modifying antirheumatic drug, DMARD) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20.05.2021):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
--

- a) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein Interleukin-Inhibitor (Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

- a) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine geeigneten Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine geeigneten Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine geeigneten Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine geeigneten Daten vor.
<p>Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p>		

↔: 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

a) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

ca. 20.100 Patienten

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

ca. 9.000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tremfya (Wirkstoff: Guselkumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. Februar 2021):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Guselkumab soll nur durch in der Therapie von Patienten mit Psoriasis-Arthritis erfahrene Fachärzte erfolgen.

Bei Patienten, die nach 24 Wochen Behandlungsdauer nicht auf die Therapie angesprochen haben, sollte ein Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Guselkumab	19.791,95 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	11.434,37 € 180,64 € 11.615,01 €
Certolizumab Pegol Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	11.434,37 € 180,64 € 11.615,01 €
Etanercept Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	11.412,46 € 180,64 € 11.593,10 €
Golimumab Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	9.584,00 € 180,64 € 9.764,64 €
Infliximab Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	16.683,89 € 180,64 € 16.864,53 €
Ixekizumab	18.087,16 €
Secukinumab	10.343,44 € - 20.686,88 €
Ustekinumab Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	21.326,37 € 74,24 € 21.400,61 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 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	461,50 €

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Guselkumab	19.791,95 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	11.434,37 € 180,64 € 11.615,01 €
Certolizumab Pegol Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	11.434,37 € 180,64 € 11.615,01 €
Etanercept Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	11.412,46 € 180,64 € 11.593,10 €
Golimumab Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	9.584,00 € 180,64 € 9.764,64 €
Infliximab Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	16.683,89 € 180,64 € 16.864,53 €
Ixekizumab	18.087,16 €
Secukinumab	10.343,44 € - 20.686,88 €
Ustekinumab Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	21.326,37 € 74,24 € 21.400,61 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 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	461,50 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. Mai 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 20. Mai 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)
Guselkumab
(neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis)

Vom 20. Mai 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Mai 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 20. Mai 2021 (BANz AT 22.06.2021 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Guselkumab gemäß dem Beschluss vom 17. Mai 2018, zuletzt geändert am 24. Juli 2018, nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Guselkumab

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. November 2020):

Tremfya, als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX), ist für die Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten indiziert, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (disease-modifying antirheumatic drug, DMARD) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 20. Mai 2021):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-)Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein Interleukin-Inhibitor (Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), gegebenenfalls in Kombination mit Methotrexat

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.



Studienergebnisse nach Endpunkten:

- a) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-)Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

- a) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-)Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

ca. 20 100 Patienten

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

ca. 9 000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tremfya (Wirkstoff: Guselkumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. Februar 2021):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Guselkumab soll nur durch in der Therapie von Patienten mit Psoriasis-Arthritis erfahrene Fachärzte erfolgen.



Bei Patienten, die nach 24 Wochen Behandlungsdauer nicht auf die Therapie angesprochen haben, sollte ein Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-)Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Guselkumab	19 791,95 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab	11 434,37 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	11 615,01 €
Certolizumab Pegol	11 434,37 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	11 615,01 €
Etanercept	11 412,46 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	11 593,10 €
Golimumab	9 584,00 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	9 764,64 €
Infliximab	16 683,89 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	16 864,53 €
Ixekizumab	18 087,16 €
Secukinumab	10 343,44 € – 20 686,88 €
Ustekinumab	21 326,37 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74,24 €
Gesamt	21 400,61 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. April 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	461,50 €

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Guselkumab	19 791,95 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab	11 434,37 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	11 615,01 €
Certolizumab Pegol	11 434,37 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	11 615,01 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Etanercept	11 412,46 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	11 593,10 €
Golimumab	9 584,00 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	9 764,64 €
Infliximab	16 683,89 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	16 864,53 €
Ixekizumab	18 087,16 €
Secukinumab	10 343,44 € – 20 686,88 €
Ustekinumab	21 326,37 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74,24 €
Gesamt	21 400,61 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. April 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	461,50 €

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 20. Mai 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 20. Mai 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. November 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Guselkumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. März 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



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Guselkumab (Neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Guselkumab
- **Handelsname:** Tremfya
- **Therapeutisches Gebiet:** Psoriasis-Arthritis (Hauterkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Janssen-Cilag GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.12.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.03.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.03.2021
- **Beschlussfassung:** Mitte Mai 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-12-01-D-625)

Modul 1

(PDF 555.40 kB)

Modul 2

(PDF 375.75 kB)

Modul 3

(PDF 1.29 MB)

Modul 4A

(PDF 8.97 MB)

Modul 4B

(PDF 16.33 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/626/>

01.03.2021 - Seite 1 von 4

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Guselkumab (Tremfya)

Tremfya, als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX), ist für die Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten indiziert, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (disease-modifying antirheumatic drug, DMARD) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Guselkumab:

ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein IL17-Inhibitor (Ixekizumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Guselkumab:

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

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

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 01.03.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 757.70 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.03.2021
 - Mündliche Anhörung: 06.04.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 29.03.2021 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

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

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 155,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen 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 **22.03.2021** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Guselkumab - 2020-12-01-D-625*). 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 06.04.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 29.03.2021 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 Mai 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.12.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/626/>

01.03.2021 - Seite 3 von 4

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 06.04.2021 um 10:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

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
Janssen-Cilag GmbH	19.03.2021
UCB Pharma GmbH	15.03.2021
Novartis Pharma GmbH	15.03.2021
Amgen GmbH	17.03.2021
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	17.03.2021
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	19.03.2021
Lilly Deutschland GmbH	19.03.2021
Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	22.03.2021
Almirall Hermal GmbH	22.03.2021
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	22.03.2021

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
Janssen-Cilag GmbH						
Movshovich, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Sindern, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Schulat, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frosien, Hr.	ja	ja	nein	nein	nein	ja
UCB Pharma GmbH						
Dombrowsky, Hr. Dr.	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Nau, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Novartis Pharma GmbH						
Fohr, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hittl, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Amgen GmbH						
Rode-Kluge, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Stein, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Hohmann, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja

Huber, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Gaupel, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Knieriemen, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Lilly Deutschland GmbH						
Höllrich, Hr	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Russ, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH						
Bahr, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Almirall Hermal GmbH						
Dykukha, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Sandner, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
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 Janssen-Cilag GmbH

Datum	19.03.2021
Stellungnahme zu	Guselkumab (Tremfya®)
Stellungnahme von	<i>Janssen-Cilag GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: *Janssen-Cilag GmbH*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Janssen-Cilag GmbH (Janssen) nimmt im Folgenden zu der am 1. März 2021 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Guselkumab (Tremfya®) Stellung. Guselkumab ist ein rein humaner monoklonaler IgG1λ-Antikörper (Immunglobulin der Klasse G Subklasse 1-Lambda), der mit hoher Spezifität und Affinität selektiv an die p19-Untereinheit des IL (Interleukin)-23 bindet. Der Wirkstoff ist unter anderem gemäß Fachinformation als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) für die Behandlung der aktiven Psoriasis Arthritis bei erwachsenen Patienten indiziert, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (disease-modifying antirheumatic drug, DMARD) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>Hintergrund zur Erkrankung</p> <p>Bei der Psoriasis Arthritis handelt es sich um eine entzündliche, chronisch progrediente und irreversibel gelenkzerstörende Erkrankung. Die Psoriasis Arthritis tritt häufig im Zusammenhang mit der Plaque Psoriasis auf. Dabei entwickeln die meisten Patienten die ersten klinischen Anzeichen der Psoriasis Arthritis erst einige Jahre nach dem Auftreten einer Psoriasis-bedingten Hautsymptomatik. Zu diesem Zeitpunkt können bereits irreversible, radiologisch manifeste Gelenkzerstörungen vorliegen, die im weiteren Verlauf der Erkrankung wesentlich zur Erkrankungsbelastung einer Psoriasis Arthritis beitragen.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Guselkumab ist gemäß Fachinformation auch als Behandlungsoption für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis indiziert, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.</p> <p>Eine Psoriasis Arthritis äußert sich durch eine vielfältige Entzündungssymptomatik an Gelenken und Sehnen, die unabhängig von spezifischer Manifestation oder Lokalisation zu einer bedeutenden Einschränkung der physischen Funktionalität führt. Zuzüglich zu körperlichen Einschränkungen kommt es aufgrund einer häufig parallel auftretenden Plaque Psoriasis-Erkrankung zusätzlich zu Haut-assoziierten Beschwerden wie Rötungen, Schuppungen oder Verdickungen der Haut. Das primäre Behandlungsziel stellt in der gegenständlichen Indikation eine Optimierung der Funktionalität und der Lebensqualität durch eine konsequente Behandlung der patientenindividuell vorherrschenden Symptomatik dar. Guselkumab kann in diesem Kontext einen entscheidenden Beitrag zur Erkrankungskontrolle sowohl hinsichtlich der Verbesserung der physischen Funktionalität der Patienten als auch bezüglich der Linderung einer potenziell zuzüglich bestehenden Hautsymptomatik leisten.</p> <p>Im Folgenden nimmt Janssen zu folgendem allgemeinen Aspekt Stellung.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Indikation Psoriasis Arthritis <p>A. Janssen begrüßt den aus dem Beschluss zur Nutzenbewertung von Secukinumab in der Indikation Psoriasis Arthritis erstmals zu entnehmenden Umstand, dass der Gemeinsame Bundesausschuss</p>	<p>Für Patienten, die auf eine vorangegangene konventionelle krankheitsmodifizierende antirheumatische (csDMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, ist eine erstmalige Behandlung mit einem bDMARD angezeigt. Für diese Patienten wird gemäß den aktuellen Therapieempfehlungen der European League Against Rheumatism (EULAR 2020) die Therapie mit einem TNF-alpha-Inhibitor (Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab und Infliximab), einem Interleukin-17-Inhibitor (Ixekizumab und Secukinumab) oder einem Interleukin-12/23-Inhibitor (Ustekinumab) empfohlen.</p> <p>Für Patienten, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, werden deshalb die TNF-alpha-Inhibitoren (Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab und</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(G-BA) auch Ustekinumab als zweckmäßige Vergleichstherapie bei Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis ansieht, die auf eine vorangegangene konventionelle krankheitsmodifizierende antirheumatische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Teilpopulation A). Da die aktuelle Nutzenbewertung zu Guselkumab sich auf dasselbe Anwendungsgebiet bezieht, geht Janssen davon aus, dass diese Änderung auch hier zum Tragen kommt.</p> <p>Des Weiteren wird zu folgenden Punkten aus der Nutzenbewertung des IQWiG Stellung bezogen:</p> <p><u>Patientenpopulation A: Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene Therapie mit konventionellen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Eignung der durch die Studien VOYAGE 1 und 2 vorliegenden Evidenz zur Ableitung eines patientenrelevanten Zusatznutzen in der Indikation Psoriasis Arthritis <p>Janssen begrüßt die Einschätzung des IQWiG, dass die für die Nutzenbewertung in den Studien VOYAGE 1 und 2 abgegrenzte Teilpopulationen grundsätzlich für die Bewertung des Zusatznutzens von Guselkumab in der Indikation Psoriasis Arthritis geeignet ist. Janssen tritt jedoch der Einschätzung des Instituts entgegen, dass ein geringerer Nutzen von Guselkumab gegenüber Adalimumab für Psoriasis Arthritis-relevante</p>	<p>Infliximab), die Interleukin-17-Inhibitoren Ixekizumab und Secukinumab sowie der Interleukin-12/23-Inhibitor Ustekinumab, ggf. in Kombination mit Methotrexat, als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen bestimmt.</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung sind grundsätzlich nur diejenigen Patienten relevant, die neben einer Plaque-Psoriasis auch eine Psoriasis-Arthritis aufwiesen. Der pharmazeutische Unternehmer legt daher aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 Auswertungen zu Teilpopulationen mit patientenberichteter symptomatischer Psoriasis-Arthritis vor. Da jedoch zu Studienbeginn keine Angaben zur Charakterisierung der Psoriasis-Arthritis-Erkrankung erfasst wurden, fehlt die Information, ob bei den Patienten zu Baseline der Studie eine aktive Psoriasis-Arthritis vorlag (z.B. anhand der Classification Criteria for the Diagnosis of Psoriatic Arthritis (CASPAR)-Kriterien). Angaben zur Ausprägung der Psoriasis-Arthritis-Erkrankung, zur Krankheitsschwere oder zur Anzahl und Schädigung der beteiligten Gelenke liegen entsprechend nicht vor.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zielgrößen nicht ausgeschlossen werden kann und legt dar, dass die vorgelegte direkt vergleichende Evidenz die Ableitung eines Zusatznutzens in der gegenständlichen Indikation erlaubt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nachreichung von Studienergebnissen zu den Endpunkten Psoriasis Symptom and Sign Diary (PSSD), Physician’s Global Assessment of Hands and/or Feet (hf-PGA) Scalp-specific Investigator’s Global Assessment (ss-IGA) <p>B. Janssen reicht Studienergebnisse zu den Endpunkten PSSD, hf-PGA und ss-IGA nach. Es wird darauf hingewiesen, dass diese Endpunkte in der Indikation Psoriasis Arthritis nicht regelhaft betrachtet werden, weswegen diese im Dossier nicht dargestellt wurden. In den Auswertungen zum PSSD und zum hf-PGA zeigen sich keine statistisch signifikanten Effekte. Für den ss-IGA zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Guselkumab gegenüber Adalimumab (Relatives Risiko: 1,60 [1,01; 2,53], p=0,0459).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nachreichung von zusätzlichen Analysen zu den Endpunkten 36-Item Short Form Survey Instrument (SF-36) Mental Component Score (MCS) sowie Physical Component Score (PCS) mit einer Responseschwelle von 15% <p>C. Janssen reicht zusätzliche Responder-Analysen zu den Endpunkten SF-36 MCS und SF-36 PCS ein. Bei Zugrundelegung einer vom IQWiG im Methodenpapier Version 6.0 vorgeschlagenen Responderschwelle von 15% der Skalenspannweite des Instruments zeigt sich für den SF-36 MCS kein statistisch signifikanter Effekt. Für den SF-36 PCS zeigt sich ein statistisch</p>	<p>Aufgrund der fehlenden Informationen zur Charakterisierung der Psoriasis-Arthritis in den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 lassen sich folglich auf Basis der vorgelegten Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen von Guselkumab gegenüber Adalimumab für die Indikation Psoriasis-Arthritis ableiten. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>signifikanter Vorteil von Guselkumab gegenüber Adalimumab (Relatives Risiko: 4,10 [1,04; 16,17], p=0,0440).</p> <p><u>Patientenpopulation B: Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene Therapie mit biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verzerrungspotential des indirekten Vergleichs mittels Bucher Methode aufgrund von Early Escape <p>D. Janssen begründet, warum die Einschätzung des IQWiG einer fehlenden Verwertbarkeit des indirekten Vergleich aufgrund eines hohen Verzerrungspotentials auf Studienebene, bedingt durch den Early Escape, zurückzuweisen ist und daher aus methodischen Gesichtspunkten von einer für die Zusatznutzenableitung geeigneten Ausgangslage zu sprechen ist.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergebnissicherheit aus adjustierten indirekten Vergleichen <p>E. Janssen begründet, warum die vorliegende Evidenz als geeignet erachtet wird, einen adjustierten indirekten Vergleich durchzuführen, der den angelegten Standards höchster methodischer Qualität genügt.</p>	<p><u>Adjustierter indirekter Vergleich von Guselkumab gegenüber Ustekinumab</u></p> <p>Der Anteil an Patienten mit einem sog. Early Escape aufgrund von Nichtansprechen zu Woche 16 war in den beiden Studien COSMOS und PSUMMIT 2 sehr groß, weshalb das endpunktübergreifende Verzerrungspotential für die Ergebnisse der beiden Studien COSMOS und PSUMMIT 2 als hoch bewertet wird. So haben zum relevanten Analysezeitpunkt (Woche 24) in der Studie COSMOS 48 % der Patienten des Placeboarms zu Guselkumab gewechselt, in der Studie PSUMMIT 2 haben 25 % der Patienten des Placeboarms zu Ustekinumab gewechselt.</p> <p>Da somit im adjustierten indirekten Vergleich auf der Seite des direkten Vergleichs von Ustekinumab mit dem Brückenkomparator Placebo (Studie PSUMMIT 2) nur eine Studie mit einem hohen Verzerrungspotential vorliegt, ist insgesamt die Unsicherheit der vorgelegten Daten zu hoch, um valide Aussagen zum Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten zu können.</p> <p>Unabhängig von den beschriebenen methodischen Limitationen zeigt sich nach Aussage des IQWiG im indirekten Vergleich bei keinem der vom pharmazeutischen Unternehmer eingeschlossenen Endpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Guselkumab und Ustekinumab.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich von Guselkumab gegenüber Ustekinumab über den Brückenkomparator Placebo ist somit aufgrund methodischer Limitationen nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen ableiten zu können. Ein Zusatznutzen ist damit für Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben, nicht belegt.</p>
<p>Thema G-1: Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Indikation Psoriasis Arthritis</p> <p>Aus der Beschlussfassung vom 18. Februar 2021 zur Nutzenbewertung von Secukinumab in der Indikation Psoriasis Arthritis lässt sich für Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, mit sowie ohne gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die folgende Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie entnehmen (Teilpopulation A):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein Interleukin-Inhibitor (Ixekizumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat (1) <p>Daraus ergibt sich eine Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Vergleich zu dem Kenntnisstand, den Janssen</p>	<p>Für Patienten, die auf eine vorangegangene konventionelle krankheitsmodifizierende antirheumatische (csDMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, ist eine erstmalige Behandlung mit einem bDMARD angezeigt. Für diese Patienten wird gemäß den aktuellen Therapieempfehlungen der European League Against Rheumatism (EULAR 2020) die Therapie mit einem TNF-alpha-Inhibitor (Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab und Infliximab), einem Interleukin-17-Inhibitor (Ixekizumab und Secukinumab) oder einem Interleukin-12/23-Inhibitor (Ustekinumab) empfohlen.</p> <p>Für Patienten, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, werden deshalb die TNF-alpha-Inhibitoren (Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab und Infliximab), die Interleukin-17-Inhibitoren Ixekizumab und Secukinumab sowie der Interleukin-12/23-Inhibitor Ustekinumab, ggf. in Kombination mit Methotrexat, als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen bestimmt.</p>

Stellungnehmer: *Janssen-Cilag GmbH*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung von Guselkumab in der gegenständlichen Indikation hatte. Basierend auf einer Informationslage aus dem Juli 2020 stellte sich die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt dar:</p> <ul style="list-style-type: none">• Ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein Interleukin-Inhibitor (Ixekizumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat (2) <p>Aus dem Beschluss zur Nutzenbewertung von Secukinumab in der Indikation Psoriasis Arthritis ist damit erstmals der Umstand zu entnehmen, dass der G-BA auch Ustekinumab als zweckmäßige Vergleichstherapie in der Teilpopulation A ansieht.</p> <p>Vor dem Hintergrund der nachgewiesenen Wirksamkeit und Sicherheit von Ustekinumab in der Indikation Psoriasis Arthritis begrüßt Janssen diese Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (3, 4). Unter Berücksichtigung der Arzneimittelnutzenverordnung geht Janssen davon aus, dass diese vor dem Hintergrund des gleichlautenden Anwendungsgebietes auch im aktuellen Nutzenbewertungsverfahren zu Guselkumab zum Tragen kommt. (5)</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Janssen regt an, dass sich die Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Teilpopulation A in der Indikation Psoriasis Arthritis auch im Beschluss zur Nutzenbewertung von Guselkumab widerspiegelt.</p>	

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: *Janssen-Cilag GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Spezifische Aspekte zur Patientenpopulation A: Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene Therapie mit konventionellen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.</i></p>	
<p>S. 4 Z. 21-25 und Z. 31-38</p> <p>S. 5 Z. 1-8</p> <p>S. 18 Z. 32-35</p> <p>S. 22 Z.13-29</p> <p>S. 23 Z. 1-30</p>	<p>Thema A-1: Eignung der durch die Studien VOYAGE 1 und 2 vorliegenden Evidenz zur Ableitung eines patientenrelevanten Zusatznutzen in der Indikation Psoriasis Arthritis</p> <p><u>Zitat aus der Nutzenbewertung (S.4f sowie S. 23):</u></p> <p>„Der pU legt daher aus beiden Studien Auswertungen zu Teilpopulationen mit patientenberichteter symptomatischer Psoriasis-Arthritis vor. Das Vorgehen des pU ist nachvollziehbar. Die abgegrenzten Teilpopulationen kommen für die Bewertung des Zusatznutzens von Guselkumab bei Psoriasis-Arthritis grundsätzlich infrage.</p> <p>[...]</p> <p>Die vom pU vorgelegten Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten zur Symptomatik beziehen sich ausschließlich auf die Indikation Plaque-</p>	<p>Für die vorliegende Nutzenbewertung sind grundsätzlich nur diejenigen Patienten relevant, die neben einer Plaque-Psoriasis auch eine Psoriasis-Arthritis aufwiesen. Der pharmazeutische Unternehmer legt daher aus beiden Studien Auswertungen zu Teilpopulationen mit patientenberichteter symptomatischer Psoriasis-Arthritis vor. Da jedoch zu Studienbeginn keine Angaben zur Charakterisierung der Psoriasis-Arthritis-Erkrankung erfasst wurden, fehlt die Information, ob bei den Patienten zu Baseline der Studie eine aktive Psoriasis-Arthritis vorlag (z.B. anhand der Classification Criteria for the Diagnosis of Psoriatic Arthritis (CASPAR)-Kriterien). Angaben zur Ausprägung der Psoriasis-Arthritis-Erkrankung, zur Krankheitsschwere oder zur Anzahl und Schädigung der beteiligten Gelenke liegen entsprechend nicht vor.</p>

Stellungnehmer: *Janssen-Cilag GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Psoriasis. Diese sind ohne Informationen zu spezifischen Endpunkten für die Indikation Psoriasis-Arthritis nicht hinreichend interpretierbar.</p> <p>Um den Zusatznutzen von Guselkumab bei Patientinnen und Patienten mit Psoriasis-Arthritis zu bewerten muss mindestens ein geringerer Nutzen für spezifische Endpunkte zur Psoriasis-Arthritis ausgeschlossen werden. Dafür sind Ergebnisse zu Endpunkten für die Psoriasis-Arthritis-spezifische Symptomatik (ergänzt durch Erhebungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität) erforderlich. Diese liegen im Dossier des pU jedoch nicht vor und wurden in den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 auch nicht erhoben.</p> <p>[...]</p> <p>Darüber hinaus liegen für die Studie VOYAGE 2 Ergebnisse für den SF-36 vor, ein generischer Fragebogen zur Selbstbeurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Patientinnen und Patienten. In Abwesenheit Psoriasis-Arthritis-spezifischer Endpunkte zur Symptomatik sind Ergebnisse nur zur generischen Lebensqualität nicht interpretierbar.</p> <p>[...]</p> <p>Somit ist eine Abwägung von Nutzen und Schaden von Guselkumab für dieses Krankheitsbild auf Basis der vorliegenden Daten nicht möglich.</p> <p>Zusammenfassend hat der pU in seinem Dossier für Patientinnen und Patienten mit Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben, keine geeigneten Daten zur Bewertung des</p>	<p>Aufgrund der fehlenden Informationen zur Charakterisierung der Psoriasis-Arthritis in den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 lassen sich folglich auf Basis der vorgelegten Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen von Guselkumab gegenüber Adalimumab für die Indikation Psoriasis-Arthritis ableiten. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: *Janssen-Cilag GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusatznutzens von Guselkumab bei Psoriasis-Arthritis vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Gemäß der G-BA Verfahrensordnung (VerfO) ist der Zusatznutzen eines Wirkstoffs durch die Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität nachzuweisen. Vorrangig sind für den Nachweis des Zusatznutzens randomisierte, verblindete und kontrollierte direkte Vergleichsstudien zu berücksichtigen, deren Methodik internationalen Standards und der evidenzbasierten Medizin entspricht und die an Populationen oder unter Bedingungen durchgeführt sind, die für die übliche Behandlungssituation repräsentativ und relevant sind sowie gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wurden (6). All diese Kriterien werden in der vorliegenden Nutzenbewertung erfüllt:</p> <p>Zur Bewertung des Zusatznutzens von Guselkumab gegenüber Adalimumab bei erwachsenen Patienten mit Psoriasis Arthritis und</p>	

Stellungnehmer: *Janssen-Cilag GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)			
	<p>gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis, die auf eine vorausgegangene Therapie mit konventionellen krankheitsmodifizierten Antirheumatika unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, liegen die randomisierten, doppelblinden Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 vor. In beiden Studien erfolgt zur Ableitung des Zusatznutzens von Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab ein Zuschnitt auf eine Teilpopulation von Patienten, die neben einer Plaque Psoriasis auch eine Psoriasis Arthritis aufwiesen.</p> <p>Eine auch dem Dossier zu entnehmende explorative Auswertung demonstriert die Psoriasis Arthritis-bedingte signifikante Beeinträchtigung der körperlichen gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch Schmerzen bzw. Funktionalitätseinschränkungen der bewertungsrelevanten Teilpopulation, während Patienten ohne Psoriasis Arthritis zu Baseline in dieser Domäne annähernd das Lebensqualitätsniveau von erwachsenen Menschen in Deutschland aufweisen (7).</p> <p>Tabelle 1: Baseline-Wert des SF-36 PCS unter Patienten mit Psoriasis Arthritis (ITT-Label-Population) und Patienten ohne Psoriasis Arthritis aus der Studie VOYAGE 2</p> <table border="1" data-bbox="288 1286 1173 1345"> <tr> <td data-bbox="288 1286 593 1345">SF-36 PCS</td> <td data-bbox="593 1286 882 1345">Guselkumab</td> <td data-bbox="882 1286 1173 1345">Adalimumab</td> </tr> </table>	SF-36 PCS	Guselkumab	Adalimumab	
SF-36 PCS	Guselkumab	Adalimumab			

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																									
	<table border="1" data-bbox="291 526 1169 1152"> <thead> <tr> <th>VOYAGE 2</th> <th>N</th> <th>MW (SD)</th> <th>N</th> <th>MW (SD)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Population</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ITT-Label-Population (PsA-Population)</td> <td>41</td> <td>40,33 (9,25)</td> <td>21</td> <td>41,72 (9,78)</td> </tr> <tr> <td>Nicht-PsA-Population^a</td> <td>105</td> <td>47,47 (8,57)</td> <td>60</td> <td>48,19 (7,77)</td> </tr> <tr> <td><i>Test auf Unterschiedlichkeit der MW</i></td> <td colspan="2"><i>p<0,0001</i></td> <td colspan="2"><i>p=0,0030</i></td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="291 890 1169 973">a: Berücksichtigung aller Ein- und Ausschlusskriterien der ITT-Label-Population des Teilanwendungsgebietes A außer Einschlusskriterium „PsA zu Baseline“; „PsA zu Baseline“ als zusätzliches Ausschlusskriterium</p> <p data-bbox="291 981 1169 1013">b: p-Wert berechnet mittels zweiseitigem t-Test</p> <p data-bbox="291 1021 1169 1104">Abkürzungen: ITT: Intention to treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; PCS: Physical Component Score; PsA: Psoriasis Arthritis; SD: Standardabweichung; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument</p> <p data-bbox="291 1112 1169 1144">Quelle: Guselkumab Dossier Psoriasis Arthritis Modul 4A</p> <p data-bbox="291 1184 1169 1375">Das IQWiG bestätigt in der Nutzenbewertung, dass die abgegrenzte Teilpopulation grundsätzlich für die Bewertung des Zusatznutzens von Guselkumab in der gegenständlichen Indikation in Frage kommt (8). Somit ist festzuhalten, dass direktvergleichende Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vom höchsten</p>	VOYAGE 2	N	MW (SD)	N	MW (SD)	Population					ITT-Label-Population (PsA-Population)	41	40,33 (9,25)	21	41,72 (9,78)	Nicht-PsA-Population ^a	105	47,47 (8,57)	60	48,19 (7,77)	<i>Test auf Unterschiedlichkeit der MW</i>	<i>p<0,0001</i>		<i>p=0,0030</i>		
VOYAGE 2	N	MW (SD)	N	MW (SD)																							
Population																											
ITT-Label-Population (PsA-Population)	41	40,33 (9,25)	21	41,72 (9,78)																							
Nicht-PsA-Population ^a	105	47,47 (8,57)	60	48,19 (7,77)																							
<i>Test auf Unterschiedlichkeit der MW</i>	<i>p<0,0001</i>		<i>p=0,0030</i>																								

Stellungnehmer: *Janssen-Cilag GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Evidenzlevel vorliegen, die relevant und repräsentativ für die bewertungsrelevante Teilpopulation sind. Allein aus diesem Umstand sollte eine Auseinandersetzung mit den vorliegenden Studienergebnissen innerhalb der Nutzenbewertung resultieren.</p> <p>Auf Endpunktebene liegen für die relevante Teilpopulation A patientenrelevante Ergebnisse zu allen vier Nutzenkategorien vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nutzenkategorie Mortalität In den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 traten keine Todesfälle auf. • Nutzenkategorie Morbidität In der Meta-Analyse der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 zeigt sich zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten einer Behandlung mit Guselkumab im Vergleich zur Behandlung mit Adalimumab sowohl im PASI 90-Ansprechen (Relatives Risiko: 1,62 [1,17; 2,24], p=0,0038) als auch im PASI 100-Ansprechen (Relatives Risiko: 2,24 [1,11; 4,50], p=0,0239) sowie hinsichtlich des Erreichens eines absoluten PASI-Scores ≤ 1 (Relatives Risiko 1,74 [1,15; 2,63], p=0,0091). 	

Stellungnehmer: *Janssen-Cilag GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auf Basis der mit dieser Stellungnahme zusätzlich eingereichten Analysen zeigt sich in einer Meta-Analyse zu Woche 24 auch ein statistisch signifikanter Vorteil von Guselkumab gegenüber Adalimumab im Endpunkt ss-IGA (Relatives Risiko: 1,60 [1,01; 2,53], p=0,0459).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> - <u>Haut-spezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität:</u> In der Meta-Analyse der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 zeigt sich zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten einer Behandlung mit Guselkumab im Vergleich zur Behandlung mit Adalimumab hinsichtlich des Erreichens eines absoluten DLQI-Scores ≤ 1 (Relatives Risiko: 1,82 [1,01; 3,28], p=0,0465). - <u>Generische gesundheitsbezogene Lebensqualität; Kategorie körperlicher Funktionsstatus:</u> In der Studie VOYAGE 2 zeigt sich zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten einer Behandlung mit Guselkumab im Vergleich zur Behandlung mit Adalimumab hinsichtlich einer Verbesserung im SF-36 	

Stellungnehmer: *Janssen-Cilag GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>PCS um 5 Punkte (Relatives Risiko: 1,86 [1,04; 3,32], p=0,0364).</p> <p>Mit dieser Stellungnahme reicht Janssen auch eine zusätzliche Analyse des SF-36 PCS mit dem vom IQWiG neu angelegten Responsekriterium von mindestens 15 % der Skalenspannweite des Instruments nach, die ebenfalls den statistisch signifikanten Vorteil bestätigt (Relatives Risiko: 4,10 [1,04; 16,17], p=0,0440; siehe auch Thema A-3). Der SF-36 PCS wurde ausschließlich in der Studie VOYAGE 2 erhoben.</p> <ul style="list-style-type: none">• Nutzenkategorie Verträglichkeit Weder auf Basis der Gesamtraten der Verträglichkeitsendpunkte noch unter Berücksichtigung von spezifischen unerwünschten Ereignissen können statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen Guselkumab und Adalimumab festgestellt werden. <p>Sowohl durch das IQWiG als auch durch den G-BA wurde bereits festgestellt, dass eine Verbesserung der Haut-assoziierten Symptomatik in der gegenständlichen Teilpopulation gleichsam einen patientenrelevanten und zusatznutzenstiftenden Vorteil darstellt (1, 9). Auch der SF-36 gilt als validiertes generisches</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Instrument, welches zur Ableitung eines patientenrelevanten Zusatznutzens in der Nutzenkategorie gesundheitsbezogenen Lebensqualität geeignet ist. Dies trifft auch spezifisch für den körperlichen Summenscore (PCS) zu. (1)</p> <p>Die Nichtberücksichtigung der vorliegenden patientenrelevanten Studienergebnisse zu Guselkumab wird vom IQWiG mit der Begründung gerechtfertigt, dass ein geringerer Nutzen von Guselkumab gegenüber Adalimumab in Psoriasis Arthritis-relevanten Zielgrößen nicht ausgeschlossen werden und damit kein Zusatznutzen auf Basis der vorgelegten direktvergleichenden Evidenz abgeleitet werden kann. Dieser Einschätzung kann unter Berücksichtigung des Stands der wissenschaftlichen Erkenntnisse – wie nachfolgend dargestellt – und der vorliegenden Evidenz aus den Studien VOYAGE 1 und 2 nicht gefolgt werden.</p> <p>Unabhängig von der spezifischen vorliegenden Fallkonstellation ist generell nicht nachzuvollziehen, warum <u>validierte</u>, indikationsunabhängige Instrumente nicht geeignet sein sollen, um Aussagen über den patientenrelevanten (Zusatz-)Nutzen oder Schaden in einem spezifischen Studienkontext treffen zu können. Gerade bei einem statistisch signifikanten Vorteil in einem generischen Instrument, bei gleichzeitig günstigem</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Verträglichkeitsprofil, sollte ein patientenrelevantes Schadenspotential auszuschließen sein, da diese Instrumente regelhaft nur bei besonders ausgeprägten Veränderungen des Gesundheitszustands statistisch signifikante Effekte abbilden.</p> <p>Ungeachtet dieser generellen Fragestellung ist jedoch spezifisch für den vorliegenden Fall festzuhalten, dass es sich bei dem bewertungsrelevanten SF-36 PCS nicht um einen rein generischen, sondern um einen <u>körperlichen Summenscore</u> handelt, der <u>nachweislich geeignet ist, eine Psoriasis-Arthritis-spezifische Erkrankungsbelastung abzubilden</u>. In der vorliegenden Nutzenbewertung erfolgt keinerlei Berücksichtigung der auch bereits im Dossier diskutierten, explizit für den SF-36 PCS vorliegenden, wissenschaftlichen Erkenntnisse zur Eignung des Instruments zur Detektion von Psoriasis Arthritis-spezifischen Funktionseinschränkungen: Nicht nur liegen Daten vor, welche die Vergleichbarkeit des SF-36 PCS mit anderen, Psoriasis Arthritis-spezifischen, Instrumenten wie beispielsweise dem Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ DI) belegen, sondern finden sich auch Hinweise einer überlegenen Eignung des SF-36 PCS gegenüber anderen Psoriasis Arthritis-spezifischen Erhebungen. Exemplarische Auszüge aus der Literatur:</p>	

Stellungnehmer: *Janssen-Cilag GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Husted J.A. (1997): “[SF-36] Physical functioning scale scores were moderately to highly correlated with clinical measures of function, pain, inflammatory arthritis activity, and severity of arthritis. [...] [data] suggest that the SF-36 questionnaire and the AIMS [<i>Anmerkung: Arthritis Impact Measurement Scales</i>] or the HAQ [<i>Anmerkung: Health Assessment Questionnaire</i>] with regard to health status dimensions common to these scales (i.e., physical functioning, pain, and psychosocial functioning).” (10) • Taylor, W.J. / McPherson K.M. (2007): “[...] data confirm that the HAQ DI [<i>Anmerkung: Health Assessment Questionnaire Disability Index</i>] and SF-36 PF [<i>Anmerkung: physical functioning subscale</i>] measure the same construct of physical disability and demonstrate that in PsA, the SF-36 PF has better distributional properties, better scale length, fewer misfitting items, and less DIF [<i>Anmerkung: differential item functioning</i>] than the HAQ DI. [...] Even for PsA-specific studies, the marked floor effect and limited scale length of the HAQ DI in PsA may render it less useful than the SF-36 PF. [...] the data that are available consistently show that the SF-36 PF performs better than the HAQ DI.” (11) 	

Stellungnehmer: *Janssen-Cilag GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none">• Leung, Y-Y et al. (2008): "HAQ, BASFI [Anmerkung: <i>Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index</i>], Dougados-FI, and SF-36-PF provide unidimensional measures of functional disability in PsA. SF-36-PF was the best in terms of less floor effect, highest item separation, longest span of item threshold, and better distributional properties." (12) <p>Weiterhin belegen Auswertungen aus randomisierten kontrollierten Phase 3 Studien, dass eine klinisch relevante Verbesserung der physischen Lebensqualität gemessen mittels des SF-36 PCS bei Patienten mit Psoriasis Arthritis unter Behandlung mit Biologika nicht aus einer alleinigen Verbesserung der Hautsymptomatik resultieren kann, sondern, dass das Instrument auch Veränderungen in der Gelenksymptomatik abbildet. Diese Studienergebnisse untermauern die Eignung des SF-36 PCS zur spezifischen Erhebung von Psoriasis Arthritis-assoziierten Beeinträchtigungen und sind im Einklang mit den zuvor genannten Arbeiten. (13-15)</p> <p>Auf Basis dieser vorliegenden wissenschaftlichen Erkenntnisse empfiehlt auch die European Medicines Agency (EMA) in den „Guidelines on Clinical Investigation on Medicinal Products for the Treatment of Psoriatic Arthritis“ explizit den Einsatz des SF-36 zur</p>	

Stellungnehmer: *Janssen-Cilag GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Erfassung von Veränderungen der Psoriasis Arthritis-spezifischen Erkrankungslast. Zitat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EMA (2006): “[Quality] [of] [life] may be assessed either using some specific scales (e.g. PsAQoL) or generic instruments (e.g. SF-36) Both have been tested in PsA and were found to be reliable, valid and responsive to change.” (16) <p>Vor dem Hintergrund der aufgezeigten Erkenntnislage und dem statistisch signifikanten Vorteil im SF-36 PCS, unter Berücksichtigung unterschiedlicher Responder-Kriterien, ist die Auffassung des IQWiG nicht haltbar, dass ein geringerer Nutzen von Guselkumab gegenüber Adalimumab spezifisch für Psoriasis-Arthritis-relevante Zielgrößen nicht ausgeschlossen werden kann. Vielmehr ist besonders bei der seit jüngstem in der Nutzenbewertung diskutierten Responseschwelle von 15 % im Kontext des SF-36 PCS von einer Lebensqualitätsverbesserung in einem Ausmaß zu sprechen, die bei etwaigen Nachteilen bei Psoriasis Arthritis-assoziierten Zielgrößen nicht erreichbar wäre (siehe Thema A-3). Die der gegenständlichen Nutzenbewertung zugrundeliegende Evidenz ist somit vollumfänglich geeignet, um einen geringeren Nutzen im Kontext der Psoriasis Arthritis-Symptomatik auszuschließen und</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>damit einen Zusatznutzen von Guselkumab gegenüber Adalimumab in der relevanten Teilpopulation abzuleiten.</p> <p>Der therapeutische Nutzen von Guselkumab umfasst in der vorliegenden Bewertungssituation somit eine Verbesserung der Hautsymptomatik, sowohl unter Berücksichtigung des PASI 100- als auch des PASI 90-Ansprechens sowie hinsichtlich des Erreichens eines absoluten PASI-Scores von ≤ 1. Dieser Vorteil spiegelt sich auch in einer Verbesserung der indikationsspezifischen Lebensqualität gemessen am Dermatology Life Quality Index (DLQI) wider.</p> <p>Zusätzlich kann für Guselkumab mittels des <u>körperlichen Summenscores (PCS)</u> des SF-36 eine statistisch signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Kontext der körperlichen Erkrankungsbelastung gegenüber Adalimumab nachgewiesen werden. Da der PCS des SF-36 nachweislich und valide Psoriasis-Arthritis-spezifische Funktionseinschränkungen detektiert, sind die Ergebnisse in diesem Endpunkt für die Bewertung der Wirksamkeit von Guselkumab im Hinblick auf die Gelenksymptomatik heranzuziehen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p>	

Stellungnehmer: *Janssen-Cilag GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das der gegenständlichen Nutzenbewertung zugrundeliegende Evidenzpaket umfasst direktvergleichende Studien vom höchsten Evidenzlevel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die relevant und repräsentativ für die bewertungsrelevante Teilpopulation, Patienten mit Psoriasis Arthritis und gleichzeitiger Plaque Psoriasis nach vorangegangener konventioneller krankheitsmodifizierender antirheumatischer Therapie, sind. Aus diesem Umstand allein sollte eine Auseinandersetzung mit den vorliegenden Studienergebnissen innerhalb der Nutzenbewertung resultieren.</p> <p>Weiterhin ist vor dem Hintergrund des vorgebrachten Stands der wissenschaftlichen Erkenntnisse zum SF-36 PCS festzustellen, dass der SF-36 PCS Psoriasis Arthritis-spezifische Erkrankungsbelastungen abbildet. Vor dem Hintergrund des statistisch signifikanten Vorteils von Guselkumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in diesem Instrument (unter Berücksichtigung unterschiedlicher Responderschwelwerte) sind, abweichend zur Einschätzung des IQWiG, die gegenständlichen Studienergebnisse entsprechend mindestens geeignet, um einen geringeren Nutzen von Guselkumab gegenüber Adalimumab im Kontext von Psoriasis Arthritis-assoziierten Endpunkten auszuschließen. Daraus folgt, dass das Evidenzpaket</p>	

Stellungnehmer: *Janssen-Cilag GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die Ableitung eines patientenrelevanten Zusatznutzens in der beanspruchten Teilpopulation erlaubt, begründet in einer Verbesserung der Hautsymptomatik und der Psoriasis Arthritis-assoziierten gesundheitsbezogenen Lebensqualität.	
S. 20 Z.22-27	<p>Thema A-2: Nachreichung von Studienergebnissen zu den Endpunkten Psoriasis Symptom and Sign Diary (PSSD), Physician’s Global Assessment of Hands and/or Feet (hf-PGA) Scalp-specific Investigator’s Global Assessment (ss-IGA)</p> <p><u>Zitat aus der Nutzenbewertung (S. 20):</u></p> <p>„Allerdings berichtet der pU nicht für alle patientenrelevanten Endpunkte der Erstbewertung Ergebnisse für die relevanten Teilpopulationen in seinem Dossier. Beispielsweise legt er keine Ergebnisse zur patientenberichteten Symptomatik vor. Der pU begründet sein Vorgehen nicht. Daher lässt sich eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausschließen, woraus sich ggf. ein hohes Verzerrungspotenzial ergäbe.“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Janssen berücksichtigte im Dossier zur Ableitung des Nutzens und Zusatznutzens von Guselkumab in der bewertungsrelevanten Patientenpopulation A alle patientenrelevanten Endpunkte, die im</p>	

Stellungnehmer: *Janssen-Cilag GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Kontext der Indikation Psoriasis Arthritis regelhaft zur Bewertung der Wirksamkeit innovativer Therapieoptionen herangezogen werden. Die Auswahl der präsentierten Endpunkte orientierte sich dabei an Leitlinien der Europäischen Zulassungsbehörde EMA sowie an Empfehlungen renommierter medizinischer Fachgruppen in der Indikation Psoriasis Arthritis. (11, 12)</p> <p>Bei den Endpunkten PSSD, hf-PGA ss-IGA handelt es sich demnach um Endpunkte von nachgelagerter Bedeutung in der Indikation Psoriasis Arthritis. Janssen stimmt jedoch mit dem IQWiG überein, dass vor dem Hintergrund der häufig parallel auftretenden Plaque Psoriasis-Erkrankung auch diese Endpunkte relevante Informationen über die Wirksamkeit von Guselkumab im gegenständlichen Nutzenbewertungsverfahren liefern können und reicht demnach zusätzliche Analysen ein. Eine detaillierte tabellarische Darstellung der Ergebnisse zum PSSD-Symptom-Score, PSSD-Sign-Score, hf-PGA und ss-IGA der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 sowie die grafische Darstellung der resultierenden Meta-Analyse ist dem Anhang dieser Stellungnahme zu entnehmen (siehe Anhang A) Die umfassenden Auswertungen inklusive der Einzelkomponenten des PSSD sowie aller</p>	

Stellungnehmer: *Janssen-Cilag GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Subgruppenanalysen können den Zusatzanalysen entnommen werden.</p> <p>Hinsichtlich des Anteils der Patienten, die einen absoluten Wert von 0 Punkten im PSSD-Symptom-Score bzw. im PSSD-Sign-Score zu Woche 24 erreichen, zeigen sich in der Meta-Analyse der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 keine statistisch signifikanten Unterschiede. Für die Einzelkomponente „Abschuppung und Abschälung“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Guselkumab gegenüber Adalimumab (Relatives Risiko: 2,37 [1,01; 5,59], $p=0,0475$).</p> <p>Hinsichtlich des Anteils der Patienten, die einen absoluten Wert von 0 Punkten im hf-PGA erreichen, zeigen sich in der Meta-Analyse der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 zu Woche 24 keine statistisch signifikanten Effekte.</p> <p>Hinsichtlich des Anteils der Patienten, die einen absoluten Wert von 0 Punkten im ss-IGA erreichen, zeigen sich in der Meta-Analyse der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 zu Woche 24 signifikante Vorteile von Guselkumab gegenüber Adalimumab (Odds Ratio: 2,46 [1,11; 5,46], $p=0,0266$; Relatives Risiko: 1,60 [1,01; 2,53] $p=0,0459$).</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Resultate stehen im Einklang mit den bereits im Dossier dargelegten Ergebnissen und untermauern den patientenrelevanten Wirksamkeitsvorteil von Guselkumab gegenüber Adalimumab in der bewertungsrelevanten Teilpopulation von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis und gleichzeitiger Psoriasis Arthritis. (18)</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Janssen folgt der Einschätzung des IQWiG, dass in der vorliegenden Bewertungssituation die Endpunkte PSSD, hf-PGA sowie ss-IGA relevante Informationen zur Ableitung eines Zusatznutzens von Guselkumab gegenüber Adalimumab beitragen können und regt daher an, dass auch die hier nachgereichten Ergebnisse zu den genannten Endpunkten bei der Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Guselkumab gegenüber Adalimumab Berücksichtigung finden. Die ergänzenden Analysen untermauern den patientenrelevanten Wirksamkeitsvorteil von Guselkumab in der bewertungsrelevanten Teilpopulation von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis und gleichzeitiger Psoriasis Arthritis.</p>	

Stellungnehmer: *Janssen-Cilag GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 88 Z. 37-41	<p>Thema A-3: Nachreichung von zusätzlichen Analysen zu den Endpunkten 36-Item Short Form Survey Instrument (SF-36) Mental Component Score (MCS) sowie Physical Component Score (PCS) mit einer Responseschwelle von 15%</p> <p><u>Zitat aus Nutzenbewertung (S. 88)</u></p> <p>„Zum SF-36 liegt der pU Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung / Verschlechterung um 5 Punkte für die Studie VOYAGE 2 vor. Diese entsprechen nicht der aktuellen Methodik des IQWiG, wonach ein Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen muss (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite) [57], spezifisch zum SF-36 siehe die Nutzenbewertung A20-90 [58].“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Einleitend ist festzuhalten, dass der seitens des IQWiG vorgeschlagene Bewertungsansatz eines generischen Schwellenwertes bisherige Ansätze zur Entwicklung von Qualitätsstandards bei der Bestimmung Instrument-spezifischer MCID unter Beteiligung von Patientinnen und Patienten außer Acht lässt. Das IQWiG begründet die Festlegung eines Schwellenwertes</p>	

Stellungnehmer: *Janssen-Cilag GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>von 15 % als einen aus der wissenschaftlichen Literatur bestimmte mittlere Festlegung der beobachteten MCID-Spannen und zieht zur Bestimmung zwei Übersichtsarbeiten heran (19). Die Überprüfung aller in bisherigen Nutzenbewertungsverfahren akzeptierten MCID durch den Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa) hingegen bestätigt dieses Ergebnis nicht (20). Vor dem Hintergrund der aktuellen methodischen Diskussion hat der G-BA daher zuletzt beim Verfahren zu Secukinumab in der Indikation Psoriasis Arthritis sowohl die Responseschwelle von 15% als auch die Responseschwelle von ≥ 5 Punkten zur Bewertung von Responder-Analysen zum SF-36 herangezogen. (1)</p> <p>Konkret für die hier gegenständliche Nutzenbewertung entspricht eine Responseschwelle von 15 % Werten von 9,6 Punkten für den SF-36 MCS und 9,4 Punkten für den SF-36 PCS (21).</p> <p>Bei der Zugrundelegung einer Responseschwelle von 9,6 Punkten ergeben sich für den SF-36 MCS keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Guselkumab und Adalimumab.</p> <p>Bei der Zugrundelegung einer Responseschwelle von 9,4 Punkte ergeben sich für den SF-36 PCS statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Guselkumab gegenüber Adalimumab im Odds Ratio (6,08 [1,24; 29,71], $p=0,0163$), im Relativen Risiko (4,10 [1,04;</p>	

Stellungnehmer: *Janssen-Cilag GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>16,17], $p=0,0440$) und in der Risikodifferenz (29,5 % [10,0 %; 49,0%], $p=0,0030$). (18)</p> <p>Ungeachtet der noch nicht abgeschlossenen methodischen Diskussion hinsichtlich des Schwellenwertes von 15 % ist festzuhalten, dass sich für Guselkumab eine patientenrelevante Verbesserung der körperlichen Funktionseinschränkung, gemessen mittels des SF-36 PCS, unabhängig vom gewählten Response-Kriterium nachweisen lässt.</p> <p>Anknüpfend an den Stellungnahmepunkt A-1 ist insbesondere bei einer statistisch signifikanten Lebensqualitätsverbesserung im SF-36 PCS unter Berücksichtigung der hohen Responseschwelle von 15 % von einem Vorteil in einem Ausmaß zu sprechen, bei dem etwaige Nachteile in Psoriasis Arthritis-assoziierten Zielgrößen ausgeschlossen werden können (siehe Thema A-1).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die in der Studie VOYAGE 2 unabhängig des gewählten Response-Kriteriums demonstrierten patientenrelevanten Verbesserungen im SF-36 PCS sind zur Ableitung des Zusatznutzens von Guselkumab gegenüber Adalimumab heranzuziehen.</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Spezifische Aspekte zur Patientenpopulation B: Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene Therapie mit biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.</i></p>		
<p>S. 7 Z. 17-37 S. 8 Z. 1-11 und Z. 16 S. 38 Z. 3-32 und Z. 40-41 S. 39 Z. 1-2 S. 46 Z. 4-8 S. 47 Z. 15-32</p>	<p>Thema B-1: Verzerrungspotential des indirekten Vergleichs mittels Bucher Methode aufgrund von Early Escape</p> <p><u>Zitat aus der Nutzenbewertung (S. 7 sowie S. 47f):</u></p> <p>„Die Studien COSMOS, DISCOVER 1 und PSUMMIT 2 zeigen bezüglich der eingeschlossenen Patientinnen keine größeren Unterschiede, sodass diese als hinreichend ähnlich angesehen werden. Durch die unterschiedlichen Early-Escape-Strategien zu Woche 16 besteht ab diesem Zeitpunkt jedoch keine hinreichende Ähnlichkeit mehr zwischen den Brückenkomparatoren.</p> <p>[...]</p> <p>Die Ergebnisse des vom pU vorgelegten adjustierten indirekten Vergleichs sind für die Nutzenbewertung nicht verwertbar, dies wird nachfolgend begründet.</p> <p>[...]</p> <p>Sowohl für die Ergebnisse der Studie COSMOS als auch der Studie PSUMMIT 2 wird das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial als</p>	<p>Der Anteil an Patienten mit einem sog. Early Escape aufgrund von Nichtansprechen zu Woche 16 war in den beiden Studien COSMOS und PSUMMIT 2 sehr groß, weshalb das endpunktübergreifende Verzerrungspotential für die Ergebnisse der beiden Studien COSMOS und PSUMMIT 2 als hoch bewertet wird. So haben zum relevanten Analysezeitpunkt (Woche 24) in der Studie COSMOS 48 % der Patienten des Placeboarms zu Guselkumab gewechselt, in der Studie PSUMMIT 2 haben 25 % der Patienten des Placeboarms zu Ustekinumab gewechselt.</p> <p>Da somit im adjustierten indirekten Vergleich auf der Seite des direkten Vergleichs von Ustekinumab mit dem Brückenkomparator Placebo (Studie PSUMMIT 2) nur eine Studie mit einem hohen Verzerrungspotential vorliegt, ist insgesamt die Unsicherheit der vorgelegten Daten zu hoch, um valide Aussagen zum Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten zu können.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 48 Z.1-11 und Z. 17-24	<p>hoch bewertet. Grund dafür ist der hohe Anteil an Patientinnen und Patienten im Placeboarm, die aufgrund von Nichtansprechen zu Woche 16 zu einer Behandlung mit Guselkumab bzw. Ustekinumab wechselten (Early Escape). So haben zum relevanten Analysezeitpunkt (Woche 24) in der Studie COSMOS 48 % der Patientinnen und Patienten des Placeboarms zu Guselkumab gewechselt, in der Studie PSUMMIT 2 haben 25 % der Patientinnen und Patienten des Placeboarms zu Ustekinumab gewechselt. Von der potenziellen Verzerrung sind alle patientenrelevanten Endpunkte betroffen.</p> <p>Da somit im adjustierten indirekten Vergleich auf der Seite des direkten Vergleichs von Ustekinumab mit dem Brückenkomparator Placebo (Studie PSUMMIT 2) nur 1 Studie mit mäßiger Ergebnissicherheit vorliegt, ist insgesamt die Unsicherheit in den vorliegenden Daten zu hoch, um valide Aussagen zum Zusatznutzen bzw. höheren / geringeren Schaden von Guselkumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten zu können.“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Zunächst ist zu bemerken, dass auch in der Versorgungsrealität eine Überprüfung des Therapieansprechens in einem Zeithorizont von 16 Wochen angezeigt ist. In allen betrachteten Studien zeigt sich im Placebo-Arm ein deutlich höherer Anteil an Patienten mit Early Escape. Da davon auszugehen ist, dass Patienten unter Placebo im Vergleich zu Patienten unter aktiver Biologika-Therapie ein höheres</p>	<p>Unabhängig von den beschriebenen methodischen Limitationen zeigt sich nach Aussage des IQWiG im indirekten Vergleich bei keinem der vom pharmazeutischen Unternehmer eingeschlossenen Endpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Guselkumab und Ustekinumab.</p> <p>Der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich von Guselkumab gegenüber Ustekinumab über den Brückenkomparator Placebo ist somit aufgrund methodischer Limitationen nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen ableiten zu können. Ein Zusatznutzen ist damit für Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben, nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Risiko haben das Mindestansprechen nicht zu erreichen, ist diese Beobachtung plausibel.</p> <p>Im Studiendesign der für den indirekten Vergleich herangezogenen doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien zu Guselkumab (COSMOS und DISCOVER 1) und zu Ustekinumab (PSUMMIT 2) ist jeweils eine sogenannte Early Escape Option vorgesehen. Diese ermöglicht bei Patienten, die unter der ihnen per Randomisierung zugeteilten Therapie kein Ansprechen erreichen, bereits vor Abschluss der 24-wöchigen, Placebo-kontrollierten Behandlungsphase, nach präspezifizierten Regeln weitere Maßnahmen zu ergreifen, um eine Erkrankungskontrolle zu erzielen. In allen drei Studien ist der Early Escape zu Woche 16 vorgesehen. Nicht-Ansprechen, welches für einen Early Escape qualifiziert, ist in <u>allen drei Studien gleich definiert</u> als eine weniger als 5-prozentige Verbesserung hinsichtlich der Anzahl der geschwollenen und druckschmerzempfindlichen Gelenke zu Woche 16. Sofern es zu einer Therapieanpassung aufgrund des Early Escapes kommt, sind die nachfolgend beobachteten Werte nicht länger für die Analyse zum relevanten Analysezeitpunkt (Woche 24) verwertbar und werden daher mittels geeigneter Ersetzungsstrategien berücksichtigt. Somit gehen keine Ergebnisse in die Analyse ein, die</p>	

Stellungnehmer: *Janssen-Cilag GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nach Therapieanpassung erhoben wurden. Unterschiede in der Art der Therapieanpassung führen daher zu keinem zusätzlichen Verzerrungspotenzial.</p> <p>Im Rahmen der im Dossier präsentierten Analysen wurden fehlende Werte bei Early-Escape-Patienten gemäß der je Studie <u>präspezifizierten</u> Regeln ersetzt. Diese unterscheiden sich in den einzelnen Studien. Allerdings führt sowohl die Verwendung von NRI als auch ein Fortschreiben des letzten verfügbaren Wertes dazu, dass z.B. Patienten mit tatsächlich beobachtetem Nicht-Ansprecher Status hinsichtlich Gelenksymptomatik auch als solche in die Analyse eingehen. Unterschiede in den Ersetzungsregeln hinsichtlich der Gelenksymptomatik bewirken daher kein erhöhtes Verzerrungspotenzial.</p> <p>Das IQWiG sieht ein durch Unterschiede im Early Escape induziertes hohes Verzerrungspotential auf Studienebene für die Studien COSMOS und PSUMMIT 2. Dies führt für die Nutzenbewertung zur Nicht-Berücksichtigung des indirekten Vergleichs, da auf der Seite des direkten Vergleichs von Ustekinumab mit dem Brückenkomparator Placebo (Studie PSUMMIT 2) nur eine Studie mit mäßiger Ergebnissicherheit vorliegt und damit laut IQWiG die Unsicherheit in den vorliegenden Daten zu hoch sei. Aus Sicht von</p>	

Stellungnehmer: *Janssen-Cilag GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Janssen zeigt das oben genannte Beispiel der Endpunkte zur Gelenksymptomatik, dass die Bewertung der Auswirkung des Early Escape auf das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene erfolgen sollte und nicht, wie vom IQWiG in der Nutzenbewertung vorgenommen, auf Studienebene. Nach Einschätzung von Janssen kann für die Studie PSUMMIT 2 auf Studienebene weiterhin ein niedriges Verzerrungspotenzial angenommen werden. Der indirekte Vergleich kann damit prinzipiell für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden, wobei die abschließende Bewertung der Verwertbarkeit auf der Endpunktebene erfolgen muss.</p> <p>Benannte Unterschiede hinsichtlich Therapieanpassung und Ersetzungsstrategien beeinträchtigen somit weder die Vergleichbarkeit der Studien COSMOS, DISCOVER 1 und PSUMMIT 2, noch ist von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene aufgrund des Early Escape Designs auszugehen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Es besteht weder erhöhtes Verzerrungspotenzial auf Studienebene bedingt durch das Early Escape Design, noch ist die Vergleichbarkeit der betreffenden Studien beeinträchtigt. Der adjustierte indirekte Vergleich ist somit prinzipiell geeignet, um in die Bewertung</p>	

Stellungnehmer: *Janssen-Cilag GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	eingeschlossen zu werden; Verzerrungsaspekte sind auf Endpunktebene zu diskutieren.	
S. 47 Z. 18-26	<p>Thema B-2: Ergebnissicherheit aus adjustierten indirekten Vergleichen</p> <p><u>Zitat aus der Nutzenbewertung (S. 47):</u></p> <p>„Ergebnisse aus adjustierten indirekten Vergleichen weisen per se eine geringe Ergebnissicherheit auf. Ausschließlich adjustierte indirekte Vergleiche mit einer hohen methodischen Qualität und einer ausreichenden Zahl an Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial, bei denen eine valide Überprüfung der Homogenitäts- und Konsistenzannahme durchgeführt wurde, können als mäßig ergebnissicher angesehen werden. Liegt für einen adjustierten indirekten Vergleich über einen adäquaten Brückenkomparator für eine Seite des einbezogenen indirekten Vergleichs nur 1 Studie mit hohem Verzerrungspotenzial vor, so wird regelhaft kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. höheren / geringeren Schaden abgeleitet.“</p> <p><u>Anmerkung:</u></p>	

Stellungnehmer: *Janssen-Cilag GmbH*

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für alle drei doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen werden, liegen Janssen die patientenindividuellen Daten vor. Des Weiteren sind Aspekte zum Studiendesign, Studiendauer und Nutzenbewertungsrelevante Analysezeitpunkte weitestgehend identisch bzw. andernfalls als hinreichend ähnlich zu beurteilen. Janssen vertritt den Standpunkt, dass diese Ausgangssituation einen indirekten Vergleich in der geforderten hohen methodischen Qualität ermöglicht. Janssen stimmt dem IQWiG zu, dass neben den Homogenitäts- und Konsistenzvoraussetzungen, welche im vorliegenden Fall als erfüllt zu beurteilen sind, auch ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene gegeben sein muss, um ausreichende Ergebnissicherheit im indirekten Vergleich zu erzielen. Janssens Einschätzung zur Beurteilung der Verzerrungspotenzials der vorgelegten Studien wird im Rahmen dieser Stellungnahme ebenfalls adressiert (siehe hierzu Thema B-1).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Da Homogenitäts- und Konsistenzvoraussetzungen erfüllt sind und kein erhöhtes Verzerrungspotenzial auf Studienebene besteht, ist der adjustierte indirekte Vergleich in die Bewertung einzuschließen.</p>	

Referenzliste

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Secukinumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse (Psoriasis-Arthritis)).* Vom 18. Februar 2021 2021. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7322/2021-02-18_AM-RL-XII_Secukinumab_D-576_TrG.pdf
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beratungsanforderung 2017-B-137-z (2016-B-122). Guselkumab zur Behandlung der aktiven Psoriasis Arthritis.* 07.07.2020. 2020.
3. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, Puig L, Rahman P, Ritchlin C, et al. *Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial.* The Lancet. 2013;382(9894):780-789.
4. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, McInnes IB, Puig L, Li S, et al. *Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebocontrolled, randomised PSUMMIT 2 trial.* Ann Rheum Dis. 2014;73(6):990.
5. AM-NutzenV. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). § 2 Begriffsbestimmungen.* 2019 [1.10.2020]. https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/_2.html.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert am 20. November 2020, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 24.02.2021 B1, in Kraft getreten am 25. Februar 2021.* 2020 [15.03.2021]. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2409/VerfO_2020-11-20_iK-2021-02-25.pdf.
7. Ellert U, Kurth BM. *[Methodological views on the SF-36 summary scores based on the adult German population].* Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2004;47(11):1027-1032.
8. IQWiG. *Dossierbewertung. Guselkumab (Psoriasis-Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Version 1.0. Stand: 24.02.2021.* 2021. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4253/2020-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Guselkumab_D-625.pdf.
9. IQWiG. *Dossierbewertung. Secukinumab (Psoriasis-Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse). Version 1.0. Stand: 27.11.2020.* 2020. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4019/2020-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Secukinumab_D-576.pdf.
10. Husted JA, Gladman DD, Farewell VT, Long JA, Cook RJ. *Validating the SF-36 health survey questionnaire in patients with psoriatic arthritis.* J Rheumatol. 1997;24(3):511-517.

11. Taylor WJ, McPherson KM. *Using Rasch analysis to compare the psychometric properties of the Short Form 36 physical function score and the Health Assessment Questionnaire disability index in patients with psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum. 2007;57(5):723-729.
12. Leung YY, Tam LS, Kun EW, Ho KW, Li EK. *Comparison of 4 functional indexes in psoriatic arthritis with axial or peripheral disease subgroups using Rasch analyses*. J Rheumatol. 2008;35(8):1613-1621.
13. Kavanaugh A, Antoni C, Krueger GG, Yan S, Bala M, Dooley LT, et al. *Infliximab improves health related quality of life and physical function in patients with psoriatic arthritis*. Ann Rheum Dis. 2006;65(4):471-477.
14. Kavanaugh A, Gottlieb A, Morita A, Merola JF, Lin CY, Birt J, et al. *The contribution of joint and skin improvements to the health-related quality of life of patients with psoriatic arthritis: a post hoc analysis of two randomised controlled studies*. Ann Rheum Dis. 2019;78(9):1215-1219.
15. Kavanaugh A, McInnes IB, Krueger GG, Gladman D, Beutler A, Gathany T, et al. *Patient-reported outcomes and the association with clinical response in patients with active psoriatic arthritis treated with golimumab: findings through 2 years of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Arthritis Care Res (Hoboken). 2013;65(10):1666-1673.
16. European Medicines Agency (EMA). *Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriatic arthritis. 14 December 2006*. 2006 [18.06.2020]. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-psoriatic-arthritis_en.pdf.
17. Ogdie A, de Wit M, Callis Duffin K, Campbell W, Chau J, Coates LC, et al. *Defining Outcome Measures for Psoriatic Arthritis: A Report from the GRAPPA-OMERACT Working Group*. J Rheumatol. 2017;44(5):697-700.
18. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen zur schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung*. März 2021. 2021.
19. IQWiG. *Allgemeine Methoden. Version 6.0 vom 05.11.2020* 2020 [15.03.2021]. <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-version-6-0.pdf>.
20. IQWiG. *Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0. Version 1.0 vom 05.11.2020*. 2020. https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_dwa-entwurf-fuer-version-6-0_v1-0.pdf.
21. IQWiG. *Dossierbewertung. Filgotinib (rheumatoide Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Version 1.0. Stand: 13.01.2021*. 2021. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4088/2020-10-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Filgotinib_D-590.pdf.

Anhang- A: Nachreichung von Studienergebnissen zu den Endpunkten Psoriasis Symptom and Sign Diary (PSSD), Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet (hf-PGA) Scalp-specific Investigator's Global Assessment (ss-IGA)

Tabelle 1: Ergebnisse zum Endpunkt Anteil der Patienten mit absolutem hf-PGA von 0 (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit absolutem hf-PGA von 0 zu Woche 24					
VOYAGE 1	5/25 (20,0%)	5/24 (20,8%)	0,95 [0,24; 3,81] p=0,9429	0,96 [0,32; 2,90] p=0,9423	-0,80% [-23,40%; 21,70%] p=0,9423
VOYAGE 2	10/41 (24,4%)	4/21 (19,0%)	1,37 [0,37; 5,04] p=0,6367	1,28 [0,46; 3,60] p=0,6391	5,30% [-16,00%; 26,70%] p=0,6234
Anteil der Patienten mit absolutem hf-PGA von 0 zu Woche 48					
VOYAGE 1	5/25 (20,0%)	5/24 (20,8%)	0,95 [0,24; 3,81] p=0,9429	0,96 [0,32; 2,90] p=0,9423	-0,80% [-23,40%; 21,70%] p=0,9423

a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A
b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI (VOYAGE 1 (Woche 24 und Woche 48): Guselkumab Arm: 13 (52,0%), Placebo-Arm: 13 (54,2%); VOYAGE 2: Guselkumab-Arm: 29 (70,7%), Placebo-Arm: 12 (57,1%))

Abkürzungen: hf-PGA: Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Quelle: (18)

Abbildung 1: Forest Plot der Meta-Analyse aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 zum Endpunkt Anteil der Patienten mit absolutem hf-PGA von 0 zu Woche 24 (Odds Ratio)

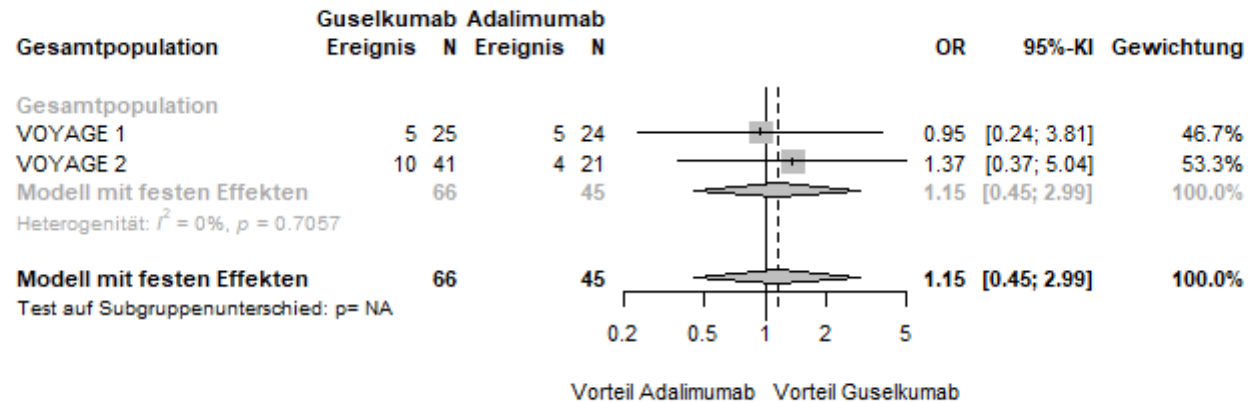


Abbildung 2: Forest Plot der Meta-Analyse aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 zum Endpunkt Anteil der Patienten mit absolutem hf-PGA von 0 zu Woche 24 (Relatives Risiko)

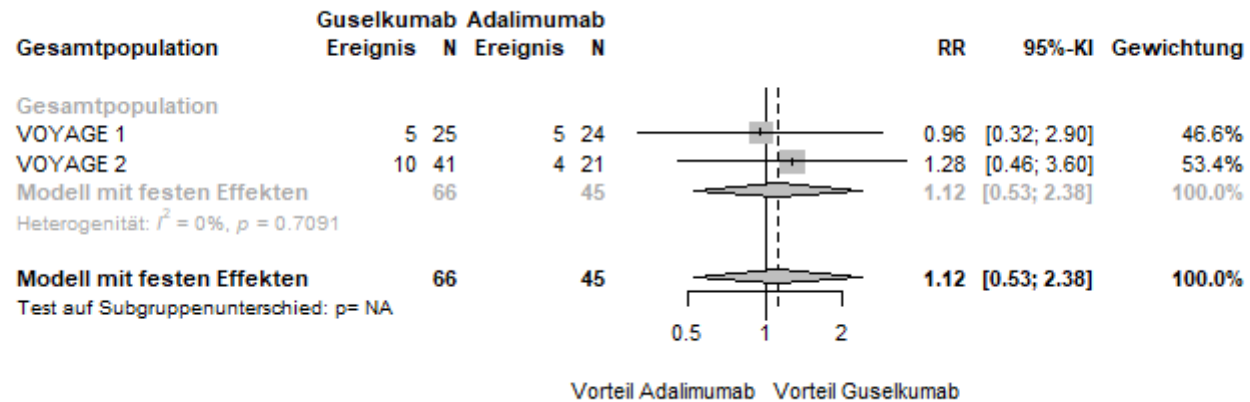


Tabelle 2: Ergebnisse zum Endpunkt Anteil der Patienten mit absolutem ss-IGA von 0 (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit absolutem ss-IGA von 0 zu Woche 24					
VOYAGE 1	12/25 (48,0%)	9/24 (37,5%)	1,54 [0,49; 4,81] p=0,4624	1,28 [0,66; 2,47] p=0,4623	10,50% [-17,00%; 38,00%] p=0,4550
VOYAGE 2	27/41 (65,9%)	7/21 (33,3%)	3,86 [1,27; 11,74] p=0,0157	1,98 [1,04; 3,76] p=0,0382	32,50% [7,70%; 57,40%] p=0,0103
Anteil der Patienten mit absolutem ss-IGA von 0 zu Woche 48					
VOYAGE 1	17/25 (68,0%)	11/24 (45,8%)	2,51 [0,79; 8,03] p=0,1208	1,48 [0,89; 2,47] p=0,1305	22,20% [-4,90%; 49,20%] p=0,1082

a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A
b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI (VOYAGE 1 (Woche 24 und Woche 48): Guselkumab Arm: 0 (0,0%), Placebo-Arm: 1 (4,2%); VOYAGE 2: Guselkumab-Arm: 4 (9,8%), Placebo-Arm: 4 (19,0%))

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; ss-IGA: Scalp-specific Investigator's Global Assessment

Quelle: (18)

Abbildung 3: Forest Plot der Meta-Analyse aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 zum Endpunkt Anteil der Patienten mit absolutem ss-IGA von 0 zu Woche 24 (Odds Ratio)

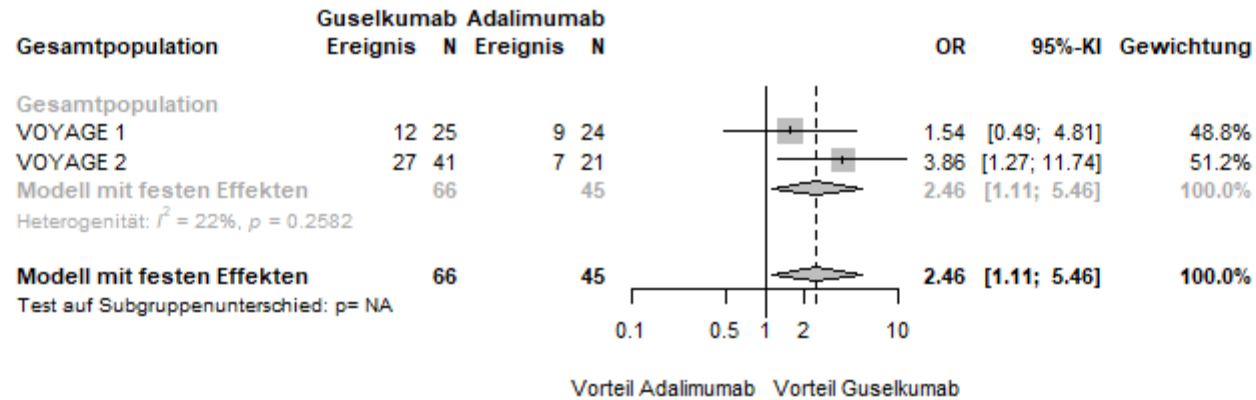


Abbildung 4: Forest Plot der Meta-Analyse aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 zum Endpunkt Anteil der Patienten mit absolutem ss-IGA von 0 zu Woche 24 (Relatives Risiko)

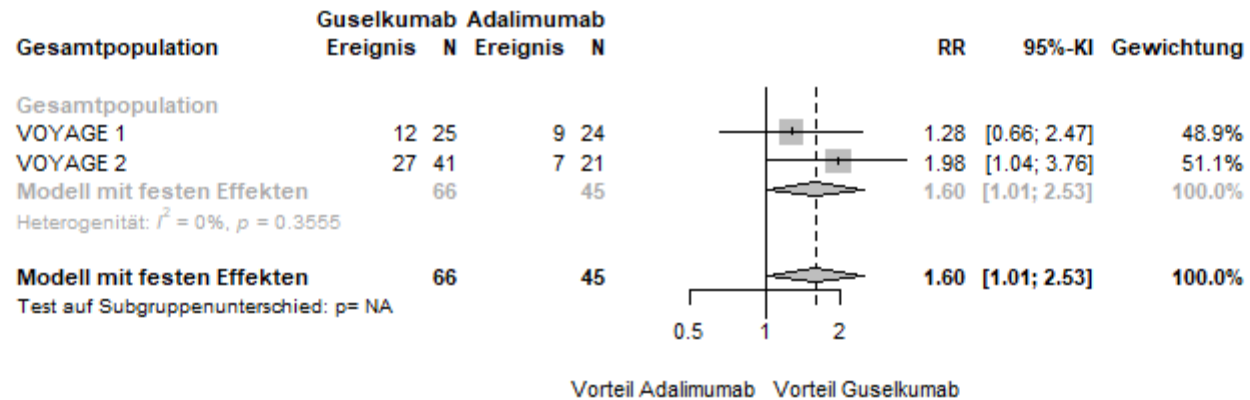


Tabelle 3: Ergebnisse zum Endpunkt Anteil der Patienten mit absolutem PSSD-Score von 0 (VOYAGE 1 und VOYAGE 2)

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit absolutem PSSD-Symptom-Score von 0 zu Woche 24					
VOYAGE 1	6/25 (24,0%)	4/24 (16,7%)	1,58 [0,38; 6,48] p=0,5286	1,44 [0,46; 4,48] p=0,5287	7,30% [-15,10%; 29,80%] p=0,5214
VOYAGE 2	6/41 (14,6%)	1/21 (4,8%)	3,43 [0,38; 30,55] p=0,2489	3,07 [0,40; 23,89] p=0,2832	9,90% [-4,30%; 24,00%] p=0,1713
Anteil der Patienten mit absolutem PSSD-Symptom-Score von 0 zu Woche 48					
VOYAGE 1	8/25 (32,0%)	7/24 (29,2%)	1,14 [0,34; 3,86] p=0,8314	1,10 [0,47; 2,56] p=0,8299	2,80% [-23,00%; 28,60%] p=0,8295
Anteil der Patienten mit absolutem PSSD-Sign-Score von 0 zu Woche 24					
VOYAGE 1	3/25 (12,0%)	2/24 (8,3%)	1,50 [0,23; 9,87] p=0,6748	1,44 [0,26; 7,88] p=0,6741	3,70% [-13,20%; 20,50%] p=0,6701
VOYAGE 2	6/41 (14,6%)	0/21 (0,0%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	14,60% [3,80%; 25,50%] p=0,0080
Anteil der Patienten mit absolutem PSSD-Sign-Score von 0 zu Woche 48					
VOYAGE 1	5/25 (20,0%)	5/24 (20,8%)	0,95 [0,24; 3,81] p=0,9429	0,96 [0,32; 2,90] p=0,9423	-0,80% [-23,40%; 21,70%] p=0,9423

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit absolutem PSSD-Symptom-Score von 0 zu Woche 24					
a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A					
b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI (VOYAGE 1 (Woche 24): Guselkumab Arm: 6 (24,0%), Placebo-Arm: 5 (20,8%); VOYAGE 1 (Woche 48): Guselkumab-Arm: 4 (16,0%), Placebo-Arm: 5 (20,8%); VOYAGE 2: Guselkumab-Arm: 7 (17,1%), Placebo-Arm: 6 (28,6%))					
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PSSD: Psoriasis Symptom and Sign Diary; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko					
Quelle: (18)					

Abbildung 5: Forest Plot der Meta-Analyse aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 zum Endpunkt Anteil der Patienten absolutem PSSD-Symptom-Score von 0 zu Woche 24 (Odds Ratio)

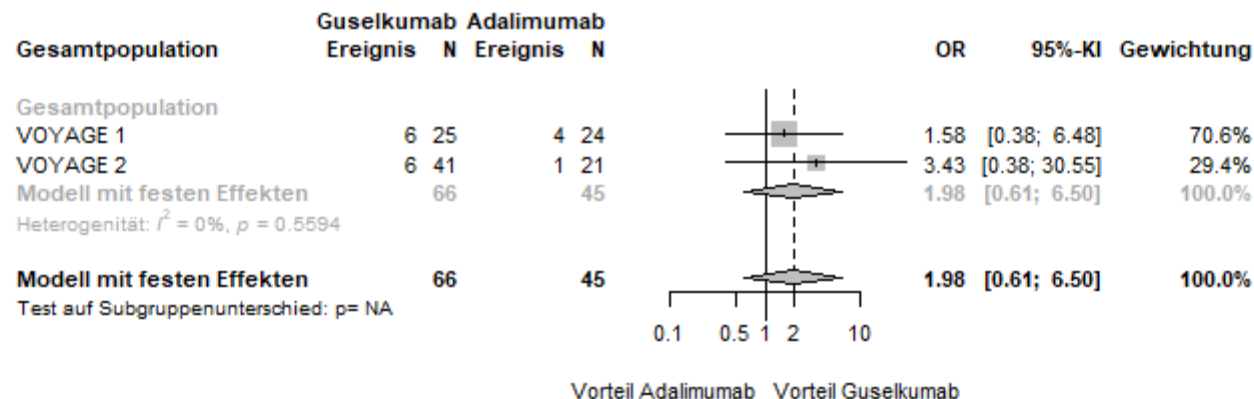


Abbildung 6: Forest Plot der Meta-Analyse aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 zum Endpunkt Anteil der Patienten absolutem PSSD-Symptom-Score von 0 zu Woche 24 (Relatives Risiko)

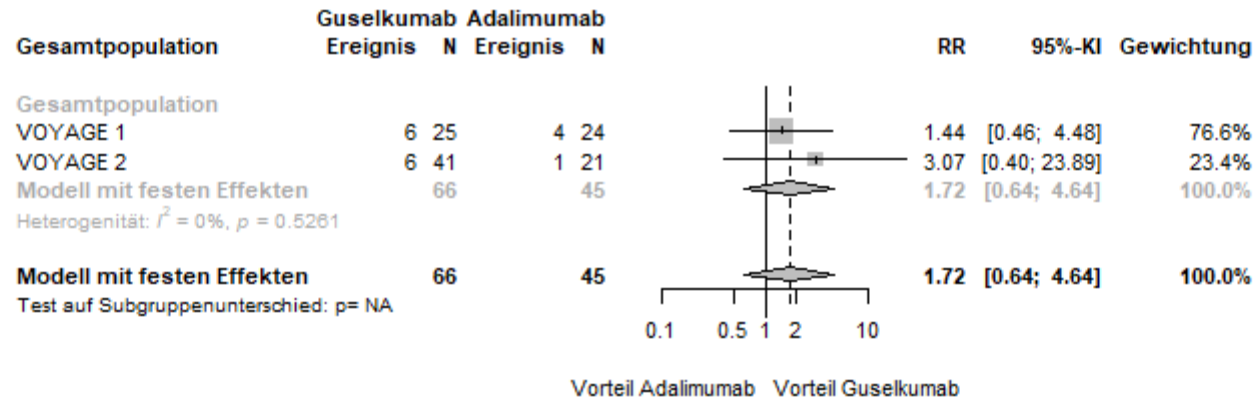


Abbildung 7: Forest Plot der Meta-Analyse aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 zum Endpunkt Anteil der Patienten absolutem PSSD-Sign-Score von 0 zu Woche 24 (Odds Ratio)

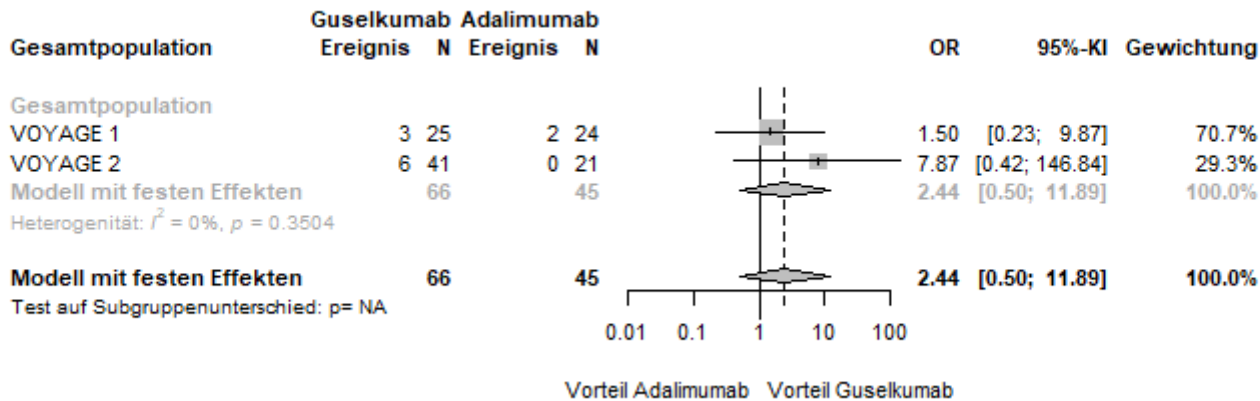
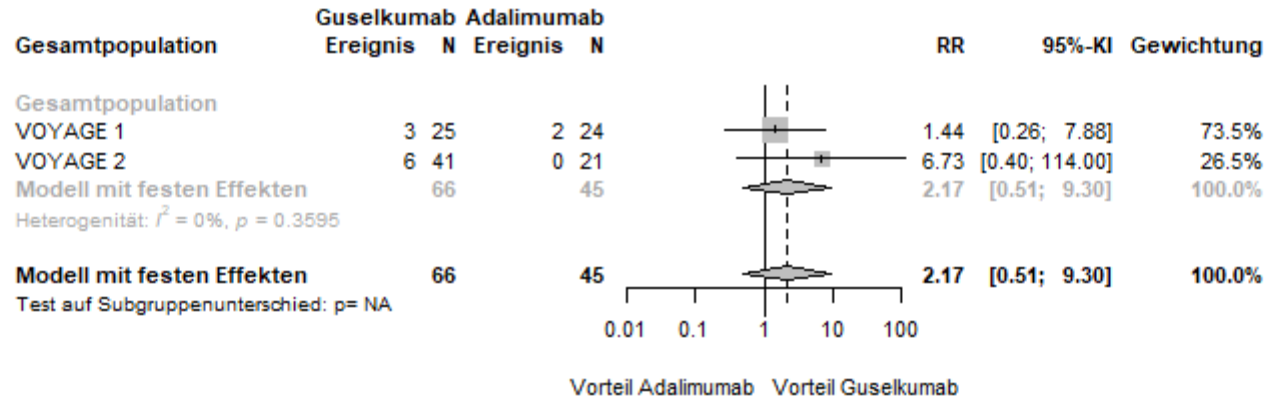


Abbildung 8: Forest Plot der Meta-Analyse aus den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 zum Endpunkt Anteil der Patienten absolutem PSSD-Sign-Score von 0 zu Woche 24 (Relatives Risiko)



Anhang- B: Nachreichung von zusätzlichen Analysen zu den Endpunkten 36-Item Short Form Survey Instrument (SF-36) Mental Component Score (MCS) sowie Physical Component Score (PCS) mit einer Responseschwelle von 15%

Tabelle 4: Ergebnisse zum Endpunkt Anteil der Patienten mit Verbesserung bzw. Verschlechterung im SF-36 (VOYAGE 2)

	Guselkumab	Adalimumab	Guselkumab vs. Adalimumab		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 MCS um 9,6 Punkte zu Woche 24					
VOYAGE 2	16/41 (39,0%)	7/21 (33,3%)	1,28 [0,42; 3,86] p=0,6632	1,17 [0,57; 2,39] p=0,6660	5,70% [-19,40%; 30,80%] p=0,6566
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 MCS um 9,6 Punkte zu Woche 24					
VOYAGE 2	4/41 (9,8%)	2/21 (9,5%)	1,03 [0,17; 6,12] p=0,9768	1,02 [0,20; 5,14] p=0,9767	0,20% [-15,30%; 15,70%] p=0,9766
Anteil der Patienten mit Verbesserung im SF-36 PCS um 9,4 Punkte zu Woche 24					
VOYAGE 2	16/41 (39,0%)	2/21 (9,5%)	6,08 [1,24; 29,71] p=0,0163	4,10 [1,04; 16,17] p=0,0440	29,50% [10,00%; 49,00%] p=0,0030
Anteil der Patienten mit Verschlechterung im SF-36 PCS um 9,4 Punkte zu Woche 24					
VOYAGE 2	0/41 (0,0%)	1/21 (4,8%)	NA [NA; NA] NA	NA [NA; NA] NA	-4,80% [-13,90%; 4,30%] p=0,3055

a: ITT-Label-Population Teilanwendungsgebiet A

b: OR, RR und RD inklusive 95 %-KI und p-Wert unstratifiziert berechnet mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Methode; Berücksichtigung fehlender Werte mittels NRI

Abkürzungen: BMI: KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Score; n: Anzahl gültiger Ereignisse; N: Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population; NA: nicht abschätzbar; OR: Odds Ratio; PCS: Physical Component Score; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SF-36: 36-Item Short Form Survey Instrument

Quelle: (18)

5.2 Stellungnahme der UCB Pharma GmbH

Datum	15. März 2021
Stellungnahme zu	Guselkumab/ Tremfya®
Stellungnahme von	<i>UCB Pharma GmbH</i>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Modul 3, S. 49 und S. 104 Nutzenbewertung, S. 77	<p>Die UCB Pharma GmbH vertreibt in Deutschland das Arzneimittel Cimzia® (Wirkstoff Certolizumab Pegol) auf Grundlage einer für die UCB Pharma SA erteilten Zulassung.</p> <p>Cimzia® ist zugelassen zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis, der axialen Spondyloarthritis, der Psoriasis-Arthritis und der Plaque-Psoriasis.</p> <p>Anmerkung: Die zitierte Fachinformation von Cimzia® (Certolizumab Pegol) <i>„UCB Pharma. Fachinformation Cimzia® 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Stand: Februar 2020.“</i> entspricht nicht der aktuellen Version. Der aktuell verfügbare Stand ist Oktober 2020 [1].</p>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Modul 3, Abschnitt 3.3.1 S. 62	<p>Anmerkung:</p> <p>Bei der Berechnung der Behandlungstage pro Patient pro Jahr geht der pU für Certolizumab Pegol von einem Behandlungsmodus von 200 mg alle 14 Tage aus (kontinuierlich). Auf dieser Grundlage berechnet der pU 26,1 Behandlungstage pro Patient pro Jahr (365 Tage/ 14 Tage). In der Fachinformation von Certolizumab Pegol ist für die kontinuierliche Behandlung ein Behandlungsmodus von 200 mg alle 2 Wochen festgelegt [1]. Daraus berechnen sich 26 Behandlungstage pro Patient pro Jahr (52 Wochen/ 2 Wochen).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Für Certolizumab Pegol fallen in der kontinuierlichen Behandlung pro Patient pro Jahr 26 Behandlungstage an.</p>	
Modul 3, Abschnitt 3.3.2 S. 65 ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>Die Verwendung von DDD zur Ermittlung des Jahresverbrauchs von Certolizumab Pegol pro Patient ist nicht sachgerecht. Stattdessen ist der Verbrauch pro Gabe (200 mg) mit der Anzahl an Behandlungen pro Patient pro Jahr (26) zu multiplizieren (= 5.200 mg).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Jahresverbrauch von Certolizumab Pegol beträgt 5.200 mg pro Patient.</p>	

Literaturverzeichnis

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

5.3 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	15.03.2021
Stellungnahme zu	Guselkumab / Tremfya®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 62, Zeile 11, 20	<p>Anmerkung: Kosten</p> <p>Nach Angaben des IQWiG wird der Herstellerrabatt bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten für die Festbetragsarzneimittel Etanercept und Infliximab durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht berücksichtigt.</p> <p>Für die Wirkstoffe Etanercept und Infliximab bestehen Festbeträge der Stufe 1 (1). Somit entfällt aus Sicht der Novartis Pharma GmbH und gemäß § 130a Abs. 3 SGB V (2) der Herstellerrabatt für nicht-festbetragsgebundene Arzneimittel in Höhe von 7 %. Dieser sollte daher nicht bei der Herleitung der Jahrestherapiekosten für Etanercept und Infliximab berücksichtigt werden. Aus Sicht der Novartis Pharma GmbH ist das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers somit korrekt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Bei der Herleitung der Jahrestherapiekosten für Etanercept und Infliximab ist der Herstellerrabatt nicht zu berücksichtigen.</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

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

Literaturverzeichnis

1. GKV-Spitzenverband. Festbetragsarzneimittel nach § 35 SGB V sortiert nach Arzneimittelname. Stand 01.03.2021. 2021.
2. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) § 130a Rabatte der pharmazeutischen Unternehmer 2021 [Zugriff am 10.03.2021]. Abrufbar unter: [https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_130a.html#:~:text=\(1\)%20Die%20Krankenkassen%20erhalten%20von,Statz%201%206%20vom%20Hundert.](https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_130a.html#:~:text=(1)%20Die%20Krankenkassen%20erhalten%20von,Statz%201%206%20vom%20Hundert.)

5.4 Stellungnahme der Amgen GmbH

Datum	17.03.2021
Stellungnahme zu	Guselkumab/Tremfya®
Stellungnahme von	Amgen GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Fehlende Anerkennung indirekter Vergleiche</p> <p>In der vorliegenden Dossierbewertung A20-112 wurde für die Nutzenbewertung von Guselkumab in Fragestellung 2 vom pharmazeutischen Unternehmer ein adjustierter indirekter Vergleich mittels Brückenkomparator vorgelegt. Dieser wird im vorliegenden Verfahren vom IQWiG aus methodischen Gründen nicht akzeptiert.</p> <p>Ebenso rät das IQWiG in seinem aktuellen Methodenpapier weiterhin von der Anwendung indirekter Vergleiche aufgrund „<i>noch zahlreiche[r] ungelöste[r] methodische[r] Probleme</i>“ ab (IQWiG 2020). Jedoch werden indirekte Vergleiche explizit in §4 Abs. 7 AM-NutzenV als Möglichkeit zum Nachweis eines Zusatznutzens genannt, sofern keine direkt vergleichende Evidenz vorliegt oder die vorliegende direkt vergleichende Evidenz nicht ausreichend zur Bewertung des Zusatznutzens ist.</p> <p>Angemessene indirekte Vergleiche sollten – sofern keine direkten vergleichenden Daten vorliegen oder diese nicht ausreichen – als bestverfügbare Evidenz zur Bewertung des Zusatznutzens eines Arzneimittels akzeptiert und herangezogen werden. Die generelle methodische Ablehnung indirekter Vergleiche zum Nachweis eines Zusatznutzens ist zu hinterfragen.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2020). Methodenpapier 6.0 vom 5.11.2020. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>, abgerufen am: 08.03.2021.

5.5 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	20.03.2021
Stellungnahme zu	Guselkumab (Tremfya®) bei Psoriasis-Arthritis (IQWiG-Berichte – Nr. 1051, Dossierbewertung A20-112, Version 1.0, 24.02.2021)
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Arnulfstrasse 29 80636 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Guselkumab (Tremfya®), als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX), ist für die Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten indiziert, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (disease-modifying antirheumatic drug, DMARD) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben [1].</p> <p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung erfolgte am 01.03.2021 die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [2].</p> <p>Bristol-Myers Squibb (BMS) möchte die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Guselkumab Stellung zu nehmen. Der Wirkstoff Abatacept (Orencia®) ist neben der Behandlung der rheumatoiden Arthritis seit dem 23.06.2017 auch für die Behandlung von Psoriasis-Arthritis (PsA) bei Erwachsenen zugelassen [3]. Daher betrifft die Zulassung und Dossierbewertung von Guselkumab auch BMS.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG S. 22 ff.	<p>Eingeschlossene Endpunkte</p> <p>Anmerkung: Berücksichtigung der (generischen) gesundheitsbezogenen Lebensqualität</p> <p>Zur Fragestellung 1, bDMARD-naive Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene konventionelle DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, legt der pharmazeutische Unternehmer (pU) die beiden randomisierten und doppelblinden Studien VOYAGE1 und VOYAGE2 vor. In beiden Studien wurde die Wirksamkeit von Guselkumab im Vergleich zu Placebo und Adalimumab bei Erwachsenen mit Plaque-Psoriasis untersucht. Das Vorliegen einer Psoriasis-Arthritis war keine Voraussetzung für den Einschluss in die Studie. Patientinnen und Patienten, die neben einer Plaque-Psoriasis auch eine Psoriasis-Arthritis aufwiesen, konnten aber in die Studien eingeschlossen werden. Für die vorliegende Nutzenbewertung hat der pU diese Patientinnen und Patienten extrahiert und Auswertungen zur relevanten Teilpopulation vorgelegt. Das Vorgehen ist gemäß IQWiG Nutzenbewertung nachvollziehbar; die Daten kommen für die Bewertung des Zusatznutzens grundsätzlich infrage. Bei Adalimumab handelt es</p>	<p>Für die vorliegende Nutzenbewertung sind grundsätzlich nur diejenigen Patienten relevant, die neben einer Plaque-Psoriasis auch eine Psoriasis-Arthritis aufwiesen. Der pharmazeutische Unternehmer legt daher aus beiden Studien Auswertungen zu Teilpopulationen mit patientenberichteter symptomatischer Psoriasis-Arthritis vor. Da jedoch zu Studienbeginn keine Angaben zur Charakterisierung der Psoriasis-Arthritis-Erkrankung erfasst wurden, fehlt die Information, ob bei den Patienten zu Baseline der Studie eine aktive Psoriasis-Arthritis vorlag (z.B. anhand der Classification Criteria for the Diagnosis of Psoriatic Arthritis (CASPAR)-Kriterien). Angaben zur Ausprägung der Psoriasis-Arthritis-Erkrankung, zur Krankheitsschwere oder zur Anzahl und Schädigung der beteiligten Gelenke liegen entsprechend nicht vor.</p> <p>Aufgrund der fehlenden Informationen zur Charakterisierung der Psoriasis-Arthritis in den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 lassen sich folglich auf Basis der vorgelegten Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen von Guselkumab gegenüber Adalimumab für die Indikation Psoriasis-Arthritis ableiten. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sich um eine vom G-BA für Fragestellung 1 benannte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT).</p> <p>Gemäß IQWiG sind jedoch auf Basis der vorgelegten Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten keine Aussagen zum Zusatznutzen von Guselkumab in der Psoriasis-Arthritis möglich. Das Fehlen von krankheitsspezifischen Endpunkten zur Symptomatik der Psoriasis-Arthritis erlaube keine hinreichende Interpretierbarkeit. Die vom pU vorgelegten Ergebnisse im Endpunkt (generische) gesundheitsbezogene Lebensqualität berücksichtigt das IQWiG nicht.</p> <p>Stellungnahme BMS:</p> <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist eine zentrale Zielgröße in der medizinischen Versorgung [4]. Neben Mortalität, Morbidität und Sicherheit, stellt die gesundheitsbezogene Lebensqualität eine im Sozialgesetzbuch V, der Verfahrensordnung des G-BA und Methodenpapier des IQWiG verankerte und für die Nutzenbewertung relevante Nutzendimension dar. Internationale Studien zeigen, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität für Patientinnen und Patienten mit Psoriasis-Arthritis signifikant eingeschränkt ist [5].</p> <p>Aus Sicht von BMS, sollte die gesundheitsbezogene Lebensqualität Berücksichtigung in der Nutzenbewertung finden. Der Einfluss sollte</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	gewürdigt und bewertet werden, auch wenn weitere krankheitsspezifische Endpunkte nicht verfügbar sind. Vorgeschlagene Änderung: Würdigung und Bewertung der generischen Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.	

Literaturverzeichnis

1. Janssen-Cilag GmbH (2021): Fachinformation Tremfya® 100 mg Injektionslösung, online verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021847> [zuletzt aufgerufen am 15.03.2021].
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2018): Guselkumab (Psoriasis Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, online verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2318/2018-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ixekizumab-D-343.pdf [zuletzt aufgerufen am 08.03.2021].
3. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (2019): Fachinformation ORENCIA® 250 mg Pulver Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, online verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/010292> [zuletzt aufgerufen am 15.03.2021].
4. Koller M, Neugebauer EAM, Augustin M et al. *Die Erfassung von Lebensqualität in der Versorgungsforschung – konzeptuelle, methodische und strukturelle Voraussetzungen.* Gesundheitswesen. 2009; 71(12): 864-872. DOI: 10.1055/s-0029-1239516.
5. Geijer M, Alenius GM, Andre L, et al. *Health-related quality of life in early psoriatic arthritis compared with early rheumatoid arthritis and a general population.* Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2021; 51(1): 246-252. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2020.10.010.

5.6 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	19.03.2021
Stellungnahme zu	Guselkumab (Tremfya®)
Stellungnahme von	<i>AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01. März 2021 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Guselkumab (Tremfya) in der Indikation Psoriasis-Arthritis (PsA) veröffentlicht (https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4253/2020-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Guselkumab_D-625.pdf).</p> <p>Die AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (Bericht-Nr. 2020-12-01-D-625) von Guselkumab (Tremfya) in der Indikation Psoriasis-Arthritis durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).</p> <p>Tremfya, als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX), ist für die Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten indiziert, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (disease-modifying antirheumatic drug, DMARD) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1 [der Fachinformation]).</p> <p>Der G-BA hat folgende Subpopulationen und zweckmäßige Vergleichstherapie für das Indikationsgebiet festgelegt, die im</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nutzenbericht des IQWiGs mit der Auftragsnummer A20-112 ebenfalls dargestellt werden:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben:<ul style="list-style-type: none">- ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein IL17-Inhibitor (Ixekizumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat.2. Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben:<ul style="list-style-type: none">- Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat. <p>AbbVie nimmt zur vorliegenden Nutzenbewertung des IQWiG (Auftragsnummer A20-112) zu dem untenstehenden Thema Stellung:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Gewicht der Psoriasis-Arthritis-Patienten	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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

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)
	<p>Gewicht der Psoriasis-Arthritis-Patienten</p> <p>Nach Auffassung von AbbVie ist bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis in Deutschland ein höheres Durchschnittsgewicht als das durchschnittliche Körpergewicht gemäß der aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes heranzuziehen.</p> <p>Der pU verwendet in seinem Dossier das durchschnittliche Körpergewicht 77,0 kg gemäß der aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017. Dieses zieht er heran für die Berechnung des körpergewichtsabhängigen Verbrauchs von Infliximab.</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Der Mikrozensus ist eine statistische Erhebung und verfolgt das Ziel einer repräsentativen Abbildung der Bevölkerungsstruktur in Deutschland. Bei Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Psoriasis-Arthritis ein durchschnittliches Körpergewicht von 77 kg (entsprechend des</p>	<p>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).</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)
	<p>Mikrozensus) anzunehmen, spiegelt jedoch die Versorgungsrealität in Deutschland nicht wider.</p> <p>Zahlreiche Studien konnten bereits belegen, dass das durchschnittliche Körpergewicht von PsA-Patienten signifikant über dem der durchschnittlichen Bevölkerungsstruktur liegt. U.a. zeigten Bhole et al. in einer Populationsstudie aus dem Jahr 2012 einen um 3,5 Punkte erhöhten „Body Mass Index“ (BMI) bei PsA-Patienten im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung (1). Auch bei einer Untersuchung zur Prävalenz von PsA und den Risikofaktoren zur Atherosklerose konnten Kimhi et al. feststellen, dass das durchschnittliche Gewicht der PsA-Patientengruppe 10,3 kg ($p < 0,001$) über dem der gesunden Kontrollgruppe lag (2). Vergleichbare Beobachtungen konnten auch von weiteren Forschungsgruppen gemacht werden (3-5). Weiterhin zeigte sich in einer randomisiert-kontrollierten Studie zur Behandlung von PsA mit Adalimumab, an der auch deutsche Studienzentren teilnahmen, dass das durchschnittliche Gewicht der 313 eingeschlossenen PsA-Patienten 85,7 kg betrug (6).</p> <p>Da der Verbrauch einiger der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien anhand des</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)
	Körpergewichts bestimmt werden muss, führt ein zu niedrig eingeschätztes durchschnittliches Körpergewicht zu einer Unterschätzung der Arzneimittelkosten. Bei PsA-Patienten muss daher das erhöhte Körpergewicht bei der Berechnung der Arzneimittelkosten berücksichtigt werden, um die Kosten in der Versorgungsrealität adäquat abzubilden.	

Literaturverzeichnis

1. Bhole VM, Choi HK, et al. Differences in body mass index among individuals with PsA, psoriasis, RA and the general population. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(3):552-6.
2. Kimhi O, Caspi D, et al. Prevalence and Risk Factors of Atherosclerosis in Patients with Psoriatic Arthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2007;36(4):203-9.
3. Gulati AM, Salvesen Ø, et al. Change in cardiovascular risk factors in patients who develop psoriatic arthritis: longitudinal data from the Nord-Trøndelag Health Study (HUNT). *RMD Open*. 2018;4(1).
4. Love TJ, Zhu Y, et al. Obesity and the risk of psoriatic arthritis: a population-based study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2012;71(8):1273-7.
5. Ogdie A, Yu Y, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(2):326-32.
6. Mease PJ, Gladman DD, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52(10):3279-89.

5.7 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

Datum	17.03.2021
Stellungnahme zu	Guselkumab (Tremfya®) - Psoriasis-Arthritis IQWiG-Berichte – Nr. 1051 (Auftrag A20-112; Version 1.0; Stand: 24.02.2021)
Stellungnahme von	<i>Lilly Deutschland GmbH</i> <i>Werner-Reimers-Str. 2-4</i> <i>61352 Bad Homburg</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01. März 2021 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V, welche durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Guselkumab (Tremfya®) in der Indikation Psoriasis-Arthritis durchgeführt wurde.</p> <p>Das IQWiG kommt zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass der pharmazeutische Unternehmer (pU) in seinem Dossier für biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (bDMARD)-naive Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) angesprochen oder diese nicht vertragen haben, keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Guselkumab vorgelegt hat. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt [1].</p> <p>Für Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, kommt das IQWiG zu dem Ergebnis, dass der vom pU</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>durchgeführte indirekte Vergleich nicht verwertbar ist. Daher liegen auch für diese Patientenpopulation keine relevanten Daten für die Ableitung eines Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt [1].</p> <p>Die Lilly Deutschland GmbH nimmt als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers von Ixekizumab (Taltz®), welches in der Europäischen Union im Anwendungsgebiet der Psoriasis-Arthritis zugelassen ist [2], Stellung zur Nutzenbewertung des IQWiG.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Die Daten, die vom pU für die Ableitung eines Zusatznutzens von Guselkumab in der Psoriasis-Arthritis vorgelegt wurden, wurden für die bDMARD-erfahrene Population im Rahmen der COSMOS und der DISCOVER 1 Studien generiert. In diesen wurde der ACR 20 Score (<i>American College of Rheumatology</i>) Woche 24 als primärer Endpunkt definiert.</p> <p>Die Erhebung der Verbesserung der Gelenksymptomatik basierend auf den ACR-Ansprechkriterien wird in der regulatorischen Leitlinie des <i>Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)</i> im Rahmen der Prüfung von Arzneimitteln in der PSA empfohlen [3]. Die ACR-Ansprechkriterien wurden ursprünglich in der rheumatoiden Arthritis entwickelt und dienen der Messung der Schwere bzw. Verbesserung der Gelenksymptomatik. Sie setzen sich aus körperlicher Untersuchung, patientenberichteten Outcomes und Labortests zusammen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anzahl der geschwollenen und druckschmerzhaften Gelenke erhoben mittels 66/68 Joint-Count - Körperlicher Funktionsstatus erhoben mittels HAQ-DI - Gelenkschmerzen erhoben mittels PAP-VAS 	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> - Krankheitsaktivität gemäß Arzt erhoben mittels PhGA VAS - Krankheitsaktivität gemäß Patienten erhoben mittels PatGA VAS - C-reaktives Protein (CRP) (mg/L) bestimmt mittels Standardmethoden <p>Die Patientenrelevanz des ACR-Ansprechens ist durch die Abdeckung bestimmter, von Patienten priorisierter Outcomes [4] einschließlich der Krankheitsaktivität bezogen auf das muskuloskeletale Organsystem, der Schmerzen, globalen Funktionsfähigkeit und der systemischen Inflammation sowie des Erreichens einer größtmöglichen Reduktion bzw. Verbesserung in diesen Outcomes gegeben.</p> <p>Es ist demnach grundsätzlich darauf hinzuweisen, dass Auswertungen zum ACR-Ansprechen mit in die Auswertungen im Rahmen einer Nutzenbewertung eingeschlossen werden sollten.</p>	

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACR	American College of Rheumatology
bDMARD	Biologisches Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CRP	C-reaktives Protein (C-reactive Protein)
DMARD	Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire-Disability Index
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PAP-VAS	Patient Assessment of Pain Visuelle Analogskala
PatGA VAS	Patient's Global Assessment of Disease Activity Visuelle Analogskala
PhGA VAS	Physician's Global Assessment of Disease Activity Visuelle Analogskala
pU	Pharmazeutischer Unternehmer

Literaturverzeichnis

- [1] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1051. Guselkumab (Psoriasis-Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Online Zugriff: 05. März 2021. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4253/2020-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Guselkumab_D-625.pdf
- [2] Eli Lilly Nederland B. V. Fachinformation für Taltz®. [online]. (Stand Januar 2021). 2021.
- [3] European Medicines Agency. GUIDELINE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS FOR THE TREATMENT OF PSORIATIC ARTHRITIS. [online]. Stand: 01.07.2007. Online Zugriff: 05.03.2021. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-psoriatic-arthritis_en.pdf
- [4] Orbai, A. M., de Wit, M., Mease, P., Shea, J. A., Gossec, L. et al. International patient and physician consensus on a psoriatic arthritis core outcome set for clinical trials. *Annals of the rheumatic diseases* 2017; 76(4): 673-680.

5.8 Stellungnahme der Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	22.03.2021
Stellungnahme zu	Guselkumab (Tremfya®) (2020-12-01-D-625)
Stellungnahme von	<i>Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1) Der pharmazeutische Unternehmer Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH nimmt Stellung zum Nutzenbewertungsverfahren des Wirkstoffs Guselkumab in der Behandlung der Psoriasis-Arthritis als Hersteller der Wirkstoffe bzw. Arzneimittel</p> <ul style="list-style-type: none"> • Methotrexat (metex[®], MTX medac, Methotrexat medac, Trexject[®]), in den Darreichungsformen Tabletten, Injektionslösung, Fertigspritze und Fertigpen, u.a. zur Behandlung von Psoriasis arthropathica zugelassen [1] [2] [3] [4] [5], • Leflunomid (Leflunomid medac), u.a. zur Behandlung von aktiver Psoriasis-Arthritis zugelassen [6], • Sulfasalazin (Sulfasalazin medac), u.a. zur Behandlung von Spondyloarthropathie mit peripherer Arthritis zugelassen [7]. <p>Die vorgenannten Wirkstoffe werden in dem zur Bewertung eingereichten Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Janssen-Cilag GmbH bzw. Janssen-Cilag International NV [8] [9] [10] [11], in den entsprechenden G-BA Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie [12] und im entsprechenden IQWiG-Bericht [13] angeführt.</p>	
<p>2) Die Wirkstoffe Methotrexat, Leflunomid und Sulfasalazin sind zentrale Bausteine in der Behandlung der Psoriasis-Arthritis sowohl in Mono- als auch Kombinationstherapie [22] und in den</p>	

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
europäischen und deutschen Behandlungsleitlinien angeführt [14] [15] .	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>EULAR 2015 RECOMMENDATIONS FOR THE MANAGEMENT OF PSORIATIC ARTHRITIS*</p> <p>Phase I Clinical diagnosis of active psoriatic arthritis. - Adverse prognostic factors** (with or without major skin involvement) → Go directly to phase II. - Major skin involvement (also in phase II-IV) → Consider consulting a dermatologist. - Start non-steroidal antiinflammatory drugs ± local glucocorticoid injections. - Achieve target*** within 3-6 months? Yes → Continue; No → Failure phase I: go to phase II.</p> <p>Phase II - Contraindication for methotrexate → Start leflunomide or sulfasalazine (or cyclosporine A). - Lack of efficacy and/or toxicity in phase I (or adverse prognostic factors) → Start methotrexate (consider appropriate dose). - Predominantly axial disease or severe enthesitis → Go directly to phase III. - Achieve target*** within 3-6 months? Yes → Continue; No → Failure phase II: go to phase III.</p> <p>Phase III - Arthritis with adverse prognostic factors** → Start a biological agent – usually a TNF-inhibitor, but if this is contraindicated, an IL-12/23- or IL-17-inhibitor may be used, in special cases[§] also a tsDMARD (csDMARD). - Arthritis without adverse prognostic factors** → Start a second synthetic DMARD: Leflunomide, Sulfasalazine, MTX, or Cyclosporine A (or combination therapy). - Predominant axial disease or enthesitis → Start a second synthetic DMARD. - Lack of efficacy and/or toxicity in phase II → Start a second synthetic DMARD. - Achieve target*** within 3-6 months? Yes → Continue; No → Failure phase III: go to phase IV.</p> <p>Phase IV - Lack of efficacy and/or toxicity in phase III → Change treatment: Switch to another TNF-inhibitor or another mode of action (± csDMARD). - Achieve target*** within 3-6 months? Yes → Continue; No → Change treatment.</p>	

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3) Medac beantragt die Ergänzung und Bewertung folgender bislang nicht berücksichtigter Literatur durch den G-BA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Coates LC et al., Methotrexate Efficacy in the Tight Control in Psoriatic Arthritis Study [16], • Asiri A et al., The effectiveness of leflunomide in psoriatic arthritis [17], • Behrens F et al., Leflunomide in Psoriatic Arthritis: Results From a Large European Prospective Observational Study [18], • Nast A et al., S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update – Kurzfassung Teil 2 – Besondere Patienten-gruppen und spezielle Behandlungssituationen [19]. 	
<p>4) Die Nutzenbewertung für den Wirkstoff Guselkumab in der Indikation Psoriasis-Arthritis hatte in zwei Teilanwendungsgebieten zu erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A: „Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene Therapie mit csDMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.“ [8] [13], • B: „Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.“ [8] [13]. <p>Für das Teilanwendungsgebiet A wählte der pharmazeutische Unternehmer den Wirkstoff Adalimumab als zweckmäßige</p>	

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vergleichstherapie und legte Subgruppenanalysen der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 zur Bewertung vor. [8] [13]</p> <p>Für das Teilanwendungsgebiet B wählte der pharmazeutische Unternehmer den Wirkstoff Ustekizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie und legte indirekte Vergleiche aus den Studien COSMOS, DISCOVER 1 und PSUMMIT 2 zur Bewertung vor. [8] [13]</p>	
<p>5) Das IQWiG weist zwar bereits in seiner Bewertung darauf hin, dass Janssen-Cilag für das Teilanwendungsgebiet A und das Teilanwendungsgebiet B „keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens“ vorgelegt habe und daher ein „Zusatznutzen nicht belegt“ ist. [13]</p> <p>Dennoch möchte Medac über die vom IQWiG angeführten Kritikpunkte [13] hinaus die generelle Kritik an den Studiendaten von Guselkumab in der Indikation Psoriasis-Arthritis im aktuell geführten Verfahren vor dem britischen NICE anmerken: “The ERG had concerns about the generalisability of the results of the trials because of key differences in the populations compared with populations in the NHS.” [20]</p> <p>Darüber hinaus erscheint es Medac trotz allen Bemühens des pharmazeutischen Unternehmers [10] [11] zweifelhaft, inwieweit mit Subgruppenanalysen und indirekten Vergleichen der vorgelegten Studien überhaupt evidenzbasierte und statistisch signifikante Aussagen zur Behandlung von Erkrankten mit Psoriasis-Arthritis möglich sind, „die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (disease-modifying</p>	

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>antirheumatic drug, DMARD) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben“. [21]</p> <p>In den VOYAGE-Studien wurden 1.829 erwachsene Patienten zur Erlangung einer Psoriasis-Zulassung behandelt. „Von allen Patienten in VOYAGE 1 und 2 hatten 32 % bzw. 29 % zuvor weder eine konventionelle systemische noch eine Biologika-Therapie erhalten, 54 % bzw. 57 % hatten zuvor eine Phototherapie erhalten, und 62 % bzw. 64 % hatten zuvor eine konventionelle systemische Therapie erhalten. In beiden Studien hatten 21 % zuvor Biologika erhalten, darunter 11 % mindestens ein Anti-Tumornekrosefaktor-α(TNFα)-Biologikum und ca. 10 % ein Anti-IL-12/IL-23- Biologikum.“ [21]</p> <p>Die Studiendaten der VOYAGE-Studien sind folglich kaum nutzbar in Hinblick auf eine evidenzbasierte Aussage zur Behandlung von Erkrankten mit Psoriasis-Arthritis, aber insbesondere hinsichtlich Aussagen zur Psoriasis-Arthritis nach Versagen oder Unverträglichkeit von Methotrexat, Leflunomid oder Sulfasalazin gänzlich untauglich.</p> <p>Zudem hätte sich Medac vertiefende Informationen zu finden erhofft, warum in den DISCOVER-Studien zur Behandlung von Erkrankten mit Psoriasis-Arthritis, „die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (disease-modifying antirheumatic drug, DMARD) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben“, „ungefähr 58 % der Patienten in beiden Studien [...] weiterhin stabile Dosen von MTX (\leq 25 mg/Woche) [erhielten]“. [21]</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

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

Literaturverzeichnis

- [1] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex[®] PEN Injektionslösung im Fertigpen, Wedel Juli 2020
- [2] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex[®] 50 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze, Wedel Oktober 2019
- [3] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex[®] Injektionslösung 7,5 mg/ml, Wedel Juli 2020
- [4] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex[®] Tabletten, Wedel Juli 2020
- [5] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Trexject[®] 10 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze, Wedel Oktober 2019
- [6] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Leflunomid medac 20 mg Filmtabletten, Wedel Juni 2017
- [7] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Sulfasalazin medac 500 mg magensaftresistente Filmtabletten, Wedel Oktober 2019
- [8] Janssen-Cilag GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Guselkumab (Tremfya[®]). Modul 1, o.O. 2020
- [9] Janssen-Cilag GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Guselkumab (Tremfya[®]). Modul 3, o.O. 2020
- [10] Janssen-Cilag GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Guselkumab (Tremfya[®]). Modul 4A, o.O. 2020
- [11] Janssen-Cilag GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Guselkumab (Tremfya[®]). Modul 4B, o.O. 2020
- [12] Gemeinsamer Bundesausschuss, 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: Plaque-Psoriasis, o.O. 2020
- [13] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Guselkumab – (Psoriasis-Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Dossierbewertung, Köln 2021 (= IQWiG-Berichte Nr. 1051)
- [14] Coates LC et al., Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:1060-1071
- [15] Gossec L et al., European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:499-510
- [16] Coates LC et al., Methotrexate Efficacy in the Tight Control in Psoriatic Arthritis Study. *J Rheumatol* 2016;43:356-361
- [17] Asiri A et al., The effectiveness of leflunomide in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32:728-731
- [18] Behrens F et al., Leflunomide in Psoriatic Arthritis: Results From a Large European Prospective Observational Study. *Arthritis Care & Research* 2013;65:464-470

- [19] Nast A et al., S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update – Kurzfassung Teil 2 – Besondere Patientengruppen und spezielle Behandlungssituationen. J Dtsch Dermatol Ges. 2018;16:806-813
- [20] National Institute for Health and Care Excellence, Baricitinib for treating moderate to severe atopic dermatitis [ID1622]. Guselkumab for treating active psoriatic arthritis after inadequate response to DMARDs [ID1658]. Appraisal consultation document, o.O. 2021.
URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10561/documents/129> [Zugriff: 22.03.2021]
- [21] Janssen-Cilag International NV, Fachinformation Tremfya® 100 mg Injektionslösung, Beerse Dezember 2020
- [22] Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Daten der Kerndokumentation 2018, Berlin 2020, insbesondere Folie 24
(URL: https://www.drfg.de/wp-content/uploads/Ergebnisse_Kerndokumentation_2018.pdf)

5.9 Stellungnahme der Almirall Hermal GmbH

Datum	22. März 2021
Stellungnahme zu	Guselkumab / Tremfya®; Indikation: Psoriasis-Arthritis
Stellungnahme von	Almirall Hermal GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Almirall Hermal GmbH erforscht und vertreibt Produkte in der Indikation Psoriasis und nimmt daher zur Frühen Nutzenbewertung von <i>Guselkumab - 2020-12-01-D-625</i> Stellung:	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 22 ff	<p>1. Relevanz der vorgelegten Ergebnisse zur Hautsymptomatik in Teilpopulation A</p> <p>Das IQWiG sieht die vorgelegten Ergebnisse der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 für Teilpopulation A als nicht relevant an, da sich die Endpunkte zur Symptomatik ausschließlich auf die Indikation Plaque-Psoriasis beziehen würden. Diese seien ohne Informationen zu spezifischen Endpunkten für die Indikation Psoriasis-Arthritis (PsA) nicht hinreichend interpretierbar.</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Bei etwa 80 bis 90 % der Menschen tritt Psoriasis-Arthritis als Folge einer Schuppenflechte auf und kann dabei bis zu schweren Formen ausgeprägt sein. Schätzungsweise haben nur 10 % aller Menschen mit einer Psoriasis-Arthritis keine sichtbaren Hautveränderungen [1].</p> <p>Für die Bewertung wurde nur eine Teilpopulation ausgewertet, bei der Psoriasis-Arthritis vorlag. Dies hat das IQWiG auch bereits als</p>	<p>Für die vorliegende Nutzenbewertung sind grundsätzlich nur diejenigen Patienten relevant, die neben einer Plaque-Psoriasis auch eine Psoriasis-Arthritis aufwiesen. Der pharmazeutische Unternehmer legt daher aus beiden Studien Auswertungen zu Teilpopulationen mit patientenberichteter symptomatischer Psoriasis-Arthritis vor. Da jedoch zu Studienbeginn keine Angaben zur Charakterisierung der Psoriasis-Arthritis-Erkrankung erfasst wurden, fehlt die Information, ob bei den Patienten zu Baseline der Studie eine aktive Psoriasis-Arthritis vorlag (z.B. anhand der Classification Criteria for the Diagnosis of Psoriatic Arthritis (CASPAR)-Kriterien). Angaben zur Ausprägung der Psoriasis-Arthritis-Erkrankung, zur Krankheitsschwere oder zur Anzahl und Schädigung der beteiligten Gelenke liegen entsprechend nicht vor.</p> <p>Aufgrund der fehlenden Informationen zur Charakterisierung der Psoriasis-Arthritis in den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 lassen sich folglich auf Basis der vorgelegten Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen von Guselkumab gegenüber Adalimumab für die</p>

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sachgerecht anerkannt. Die Hautbefunde dieser Teilpopulation waren aufgrund der Einschlusskriterien der Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 mittelschwer bis schwer ausgeprägt.</p> <p>In der Bewertung von Secukinumab in der Indikation Psoriasis-Arthritis wird die Feststellung des Hinweises auf einen geringen Zusatznutzen mit positiven Effekten „von geringem Ausmaß für Secukinumab gegenüber Adalimumab bei Psoriasis-Arthritis-Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis in der Verbesserung der Hautsymptomatik“ getätigt. Andere Endpunkte für die Dimension Morbidität zeigen keinen Unterschied [2].</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Endpunkte PASI 100 und PASI 90 zur Bestimmung der Verbesserung der Hautsymptomatik sind auch in der Indikation Psoriasis-Arthritis patientenrelevant und deshalb nicht nur aus medizinischer Sicht, sondern auch aus Gründen der Verfahrenskonsistenz für die Zusatznutzenbewertung heranzuziehen.</p>	<p>Indikation Psoriasis-Arthritis ableiten. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p>
S. 23	<p>2. Relevanz der vorgelegten Ergebnisse zur Lebensqualität in Teilpopulation A</p>	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für die Frühe Nutzenbewertung wurde nur eine Teilpopulation der Studie VOYAGE 2 ausgewertet, bei der eine aktive Psoriasis-Arthritis vorlag. Dies hat das IQWiG auch bereits als sachgerecht anerkannt. Die Hautbefunde dieser Teilpopulation waren aufgrund der Einschlusskriterien der Studie mittelschwer bis schwer ausgeprägt. Das IQWiG zieht die Ergebnisse des generischen Fragebogens Short Form Survey Instrument 36 (SF-36) zur Selbstbeurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Patientinnen und Patienten in Abwesenheit von Psoriasis-Arthritis-spezifischen Endpunkten zur Symptomatik nicht heran.</p> <p><u>Anmerkung</u></p> <p>A.</p> <p>B. Dieses Vorgehen ist nicht nachvollziehbar, da der SF-36 ein generischer und somit indikationsunabhängiger, patientenberichteter Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist. Es wird also die Lebensqualität des Patienten in der gegenwärtigen Situation erfasst. Der Patient wird nicht im Hinblick auf seine Gelenkbeschwerden oder Hautsymptomatik befragt, sondern es wird seine umfassende körperliche und psychische Situation beurteilt [3].</p> <p>C.</p> <p>D. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p>	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>E. F. Die Ergebnisse des Lebensqualitätsfragebogens SF-36 sind zur Bewertung des Zusatznutzens in Teilpopulation A heranzuziehen. G.</p>	
S. 61 ff.	<p>3. Berücksichtigung des Herstellerrabatts H. Das IQWiG merkt an, dass der Hersteller für Methotrexat, Etanercept und Infliximab keine Herstellerrabatte veranschlagt und somit die Kosten jeweils überschätzt seien. J. K. <u>Anmerkung:</u> L. M. Es ist nicht sachgerecht, bei der Kostenberechnung für Festbetragsarzneimittel standardmäßig, ausgehend vom Festbetrag, einen 10%igen Abschlag vom Herstellerabgabepreis nach § 130a Abs. 3b SGB V anzunehmen. Für den Großteil der festbetragsgeregelten Arzneimittel fällt dieser Herstellerrabatt nicht an, da die Hersteller ihre Preise absenken. N. O. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> P. Q. Die Kosten sind nach Abzug der tatsächlichen – gemäß den gesetzlichen Vorgaben anfallenden – Rabatte zu veranschlagen. R.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Insitut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021). Schuppenflechte mit Gelenkentzündung (Psoriasis Arthritis) - Information auf www.gesundheitsinformation.de. Aktualisiert am 10. März 2021. [Zugriff: 19.03.2021]. URL: <https://www.gesundheitsinformation.de/schuppenflechte-mit-gelenkentzuendung-psoriasis-arthritis.html>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (2021). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Secukinumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse (Psoriasis Arthritis). Vom 18. Februar 2021. [Zugriff: 19.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7322/2021-02-18_AM-RL-XII_Secukinumab_D-576_TrG.pdf.
3. Janssen-Cilag GmbH (2020). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Guselkumab (Tremfya®). Modul 4 A: Für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine vorangegangene Therapie mit konventionellen krankheitsmodifizierten Antirheumatika (csDMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Stand: 30.11.2020. [Zugriff: 19.03.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4249/Modul4A.pdf>.

5.10 Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Datum	22.03.2021
Stellungnahme zu	Guselkumab (Tremfya®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. März 2021 eine vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Guselkumab (Tremfya®) von Janssen-Cilag GmbH aufgrund eines neuen Anwendungsgebiets veröffentlicht.</p> <p>Guselkumab ist im neuen Anwendungsgebiet als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) zugelassen für die Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Der G-BA unterscheidet bei der Festlegung der Vergleichstherapie zwei Patientengruppen.</p> <p>Für (A) Patienten, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, legt der G-BA TNF-alpha-Antagonisten (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder einen IL17-Inhibitor (Ixekizumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat fest.</p> <p>Für (B) Patienten, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben, legt der G-BA einen Wechsel auf ein anderes</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat fest.</p> <p>Für beide Patientengruppen sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an.</p>	
<p>Positive Effekte aus Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 sind bewertungsrelevant</p> <p>Für die Fragestellung 1 legt der Hersteller zwei randomisierte Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 vor. Für die Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis und gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis zeigen sich dabei mehrere Vorteile bei der Hautsymptomatik sowie der Lebensqualität. Diese positiven Effekte werden jedoch in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da das IQWiG die Studien als nicht verwertbar einstuft. Das IQWiG begründet dies damit, dass für die Zusatznutzenbewertung auch Endpunkte für die Psoriasis-Arthritis-spezifische Symptomatik erforderlich seien.</p> <p>Der Ausschluss der Studienergebnisse ist kritisch zu hinterfragen, da darin klinisch relevante positive Effekte für die relevante Population gezeigt werden, die sowohl die begleitende Krankheitssymptomatik wie auch die generische Lebensqualitätserfassung (mit SF-36) betreffen. Die Ergebnisse sollten also in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>	<p>Für die vorliegende Nutzenbewertung sind grundsätzlich nur diejenigen Patienten relevant, die neben einer Plaque-Psoriasis auch eine Psoriasis-Arthritis aufwiesen. Der pharmazeutische Unternehmer legt daher aus beiden Studien Auswertungen zu Teilpopulationen mit patientenberichteter symptomatischer Psoriasis-Arthritis vor. Da jedoch zu Studienbeginn keine Angaben zur Charakterisierung der Psoriasis-Arthritis-Erkrankung erfasst wurden, fehlt die Information, ob bei den Patienten zu Baseline der Studie eine aktive Psoriasis-Arthritis vorlag (z.B. anhand der Classification Criteria for the Diagnosis of Psoriatic Arthritis (CASPAR)-Kriterien). Angaben zur Ausprägung der Psoriasis-Arthritis-Erkrankung, zur Krankheitsschwere oder zur Anzahl und Schädigung der beteiligten Gelenke liegen entsprechend nicht vor.</p> <p>Aufgrund der fehlenden Informationen zur Charakterisierung der Psoriasis-Arthritis in den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 lassen sich folglich auf Basis der vorgelegten Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen von Guselkumab gegenüber Adalimumab für die Indikation Psoriasis-Arthritis ableiten. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ergebnisse des indirekten Vergleichs als bestverfügbare Evidenz sollten berücksichtigt werden</p> <p>Der für die Fragestellung 2 vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich wurde vom IQWiG als ungeeignet eingestuft. Nach Auffassung des vfa ist der komplette Ausschluss der verfügbaren Ergebnisse des indirekten Vergleichs nicht sachgerecht. Auch wenn es in den Studien Unterschiede bei der „Early Escape“-Strategie gibt, so liefert der Vergleich einen bestverfügbaren Erkenntnisstand über mehrere Endpunkte zur Morbidität und Lebensqualität. Diese Ergebnisse stellen einen relevanten und bestverfügbaren Stand der Erkenntnisse dar und sollten nicht ignoriert werden.</p>	<p>Der Anteil an Patienten mit einem sog. Early Escape aufgrund von Nichtansprechen zu Woche 16 war in den beiden Studien COSMOS und PSUMMIT 2 sehr groß, weshalb das endpunktübergreifende Verzerrungspotential für die Ergebnisse der beiden Studien COSMOS und PSUMMIT 2 als hoch bewertet wird. So haben zum relevanten Analysezeitpunkt (Woche 24) in der Studie COSMOS 48 % der Patienten des Placeboarms zu Guselkumab gewechselt, in der Studie PSUMMIT 2 haben 25 % der Patienten des Placeboarms zu Ustekinumab gewechselt.</p> <p>Da somit im adjustierten indirekten Vergleich auf der Seite des direkten Vergleichs von Ustekinumab mit dem Brückenkomparator Placebo (Studie PSUMMIT 2) nur eine Studie mit einem hohen Verzerrungspotential vorliegt, ist insgesamt die Unsicherheit der vorgelegten Daten zu hoch, um valide Aussagen zum Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten zu können.</p> <p>Unabhängig von den beschriebenen methodischen Limitationen zeigt sich nach Aussage des IQWiG im indirekten Vergleich bei keinem der vom pharmazeutischen Unternehmer eingeschlossenen Endpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Guselkumab und Ustekinumab.</p> <p>Der vorgelegte adjustierte indirekte Vergleich von Guselkumab gegenüber Ustekinumab über den Brückenkomparator Placebo ist somit aufgrund methodischer Limitationen nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen ableiten zu können. Ein Zusatznutzen ist damit für Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben, nicht belegt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Guselkumab (D-625)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 6. April 2021
von 10:30 Uhr bis 10:59 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Movshovich
Frau Schulat
Herr Dr. Sindern
Herr Frosien

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

Frau Dr. Nau
Herr Dr. Dombrowsky

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

Frau Dr. Hiltl
Frau Fohr

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Amgen GmbH:**

Frau Stein
Herr Dr. Rode-Kluge

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

Herr Huber
Frau Hohmann

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

Herr Knieriemen
Frau Dr. Gaupel

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

Herr Dr. Russ
Herr Höllrich

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH:**

Herr Bahr

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Almirall Hermal GmbH:**

Herr Dr. Dykukha
Herr Sandner

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

Herr Dr. Werner
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:30 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Guten Morgen meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Wir haben heute eine ganze Reihe von Anhörungen. Wir beginnen mit Guselkumab, hier neues Anwendungsgebiet. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 24. Februar 2021, zu der Stellung genommen haben zum einen Janssen-Cilag GmbH als pharmazeutischer Unternehmer, UCB Pharma GmbH, Novartis Pharma GmbH, Amgen GmbH, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co., AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Lilly Deutschland GmbH, Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate, Almirall Hermal GmbH und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wir müssen zunächst wie üblich die Anwesenheit feststellen, weil wir ein Wortprotokoll über die heutige Anhörung führen. Für Janssen-Cilag müssten Frau Dr. Movshovich, Frau Schulat, Herr Dr. Sindern und Herr Frosien anwesend sein. – Danke. Für UCB müssten Frau Dr. Nau und Herr Dr. Dombrowsky anwesend sein. – Danke. Für Novartis müssten Frau Dr. Hiltl und Frau Fohr da sein, für Amgen Frau Stein und Herr Dr. Rode-Kluge, für Bristol-Myers Squibb Herr Huber und Frau Hohmann, für AbbVie Herr Knieriemen und Frau Dr. Gaupel, Herr Dr. Russ und Herr Höllrich für Lilly. – Danke. Herr Bahr ist für Medac hier, für Almirall Hermal Herr Dr. Dykukha und Herr Sandner, für den vfa Herr Werner und Herr Rasch.

Herr. Dr. Rasch (vfa): Herr Werner ist, glaube ich, nicht anwesend, aber Herr Rasch ist da.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Herr Rasch ist da. – Ist jemand dabei, der noch nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einleitend zur Dossierbewertung und zu den für ihn wesentlichen Punkten Stellung zu nehmen. Wir haben es mit zwei Gebieten zu tun. Danach würden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Herr Dr. Sindern, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Professor Hecken! Vielen Dank für die Möglichkeit zu einleitenden Worten. Ich will nur auf die Population A eingehen. Hier liegt aus unserer Sicht heute die wichtigste Frage. Bevor ich darauf weiter eingehe, möchte ich meine Kolleginnen und Kollegen vorstellen: Aus unserer Medizinabteilung und für die medizinischen Fragen zuständig ist Frau Dr. Evgenia Movshovich. Für die Erstellung des Dossiers und für Fragen dazu sind Frau Christina Schulat und Herr Markus Frosien, beide aus der Abteilung Marktzugang, verantwortlich. Mein Name ist Jörn Sindern, und ich leite bei Janssen die für die Nutzenbewertung zuständige Abteilung.

Wie gesagt, betrifft die aus unserer Sicht heute wichtigste Frage die Population A der konventionell vorbehandelten Patienten. Psoriasis-Arthritis ist eine progrediente Erkrankung, die zu irreversiblen Gelenkzerstörungen führt und daher mit Schmerzen und Funktionalitätseinschränkung verbunden ist. Patienten mit einer Psoriasis-Arthritis sind in ihrer Lebensqualität durch die Erkrankung bereits stark belastet. Das zeigt sich auch in den für die Population A analysierten VOYAGE-Studien. Die Population der Patienten mit Psoriasis-Arthritis ist deutlich stärker in der körperlichen, gesundheitsbezogenen Qualität eingeschränkt, als Patienten mit einer Plaque-Psoriasis-Arthritis. Für die Patienten mit einer Psoriasis-Arthritis

und gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis haben wir im Dossier dargestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber Adalimumab vorliegt.

Der Zusatznutzen beruht auf signifikanten Unterschieden in patientenrelevanten Endpunkten aus direkt vergleichender Evidenz im Anwendungsgebiet. Es zeigen sich dabei nur Vorteile und keine Nachteile für die Therapie mit Guselkumab. Hier sind zu nennen in der Kategorie Morbidität: der PASI sowie ss-IGA und in der Lebensqualität der DLQI sowie der körperliche Summenscore des SF-36. Nach der Nutzenbewertung bleibt für die Anerkennung dieser Vorteile, insbesondere eine Frage offen: Lässt sich ein geringerer Nutzen von Guselkumab für spezifische Zielgrößen zur Psoriasis-Arthritis in den VOYAGE-Studien ausschließen? Wenn das der Fall ist, kann aus unserer Sicht eine positive Bewertung des Zusatznutzens erfolgen. Diese nachvollziehbare theoretische Möglichkeit eines Nachteils besteht aus unserer Sicht tatsächlich nicht. Aus unserer Sicht liefert der körperliche Summenscore des SF-36 die Evidenz, die es erlaubt, einen geringeren Nutzen für Psoriasis-Arthritis-spezifische Zielgrößen auszuschließen.

Insgesamt ist der SF-36 zwar ein Instrument, um generisch die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu erfassen, in der Indikation Psoriasis-Arthritis misst der PCS als körperlicher Summenscore jedoch genau die spezifische Erkrankungsbelastung. In unserer schriftlichen Stellungnahme sind wir ausführlich auf die Literatur eingegangen, die belegt, dass der PCS nicht nur geeignet ist, Psoriasis-Arthritis-spezifische Funktionseinschränkungen zu erfassen, sondern sogar anerkanntermaßen spezifischen Instrumenten dabei überlegen ist. In der Stellungnahme haben wir zusätzlich zu den Daten aus dem Dossier eine Auswertung eingereicht, die bei der Zugrundelegung einer Responseschwelle von 15 % für den SF-36 PCS statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Guselkumab gegenüber Adalimumab zeigt.

Unter einer Therapie mit Guselkumab war dabei die Chance, eine klinisch relevante Verbesserung in der körperlichen Funktionalität zu erreichen, ... (akustisch unverständlich) höher als unter einer Therapie mit Adalimumab. Dieser Effekt ist nicht allein durch eine Verbesserung der Hautsymptomatik erklärbar. Er muss mit einem Vorteil der Psoriasis-spezifischen Funktionseinschränkung assoziiert sein. Damit liefert der PCS des SF-36 einen weiteren Nachweis für den Zusatznutzen von Guselkumab in der Population A. Zusammen mit den Vorteilen zur Hautsymptomatik lässt sich nicht nur ein geringerer Nutzen in der Indikation ausschließen, sondern wie im Dossier dargestellt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen nachweisen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Sindern, für diese Einführung. Dann würde ich die Fragerunde eröffnen. Wer möchte? – Ich sehe keinen. Frau Nink, Sie haben sich bewegt. Frau Nink, bitte schön. Ich sehe Sie nicht im Chat. Wortmeldungen bitte über den Chat. – Frau Nink, bitte.

Frau Nink: Ich habe versucht, ein X zu schreiben, aber es hat nicht geklappt. Das ist, glaube ich, ein Problem, das gelegentlich auftritt. Deshalb bin ich unruhig geworden. – Ich wollte noch einmal auf die Situation in den VOYAGE-Studien eingehen und nachfragen: Die VOYAGE-Studien waren erstmals zur Untersuchung der Plaque-Psoriasis ausgelegt. Das war die Fragestellung. In den VOYAGE-Studien wurden auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die eine Psoriasis-Arthritis hatten. Aber die Einschlusskriterien der Studien waren auf die Plaque-Psoriasis bezogen. In den Studien, das haben wir in der Dossierbewertung dargelegt, wurden keine Arthritis-spezifischen Endpunkte erhoben, und es

liegen keinerlei Informationen zu den Charakteristika der Arthritis-Erkrankung vor. Das betrifft auch die Abgrenzung der Population. Das hatten wir in der Dossierbewertung beschrieben. Sie hatten es in der Stellungnahme nicht adressiert. Daher noch einmal die Frage an den pU, ob es irgendwelche Informationen dazu gibt, wie die Psoriasis-Erkrankung für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten charakterisiert war, insbesondere was die Operationalisierung dieser Teilpopulation betrifft.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. Wer macht das? – Jetzt habe ich zwei Wortmeldungen.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Das mit dem X funktioniert bei uns auch nicht. – Herr Frosien würde antworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Frosien.

Herr Frosien (Janssen-Cilag): Danke für die Frage. Die Informationen, die uns vorliegen, haben wir im Dossier dargestellt. Mehr Informationen können wir hinsichtlich der Psoriasis-Arthritis-Charakterisierung nicht vornehmen, weil diese Informationen in diesem Detailgrad nicht vorliegen. Ich kann noch einmal darauf eingehen, wie festgestellt wurde, ob eine Psoriasis-Arthritis vorliegt. Bei der im Dossier dargestellten Teilpopulation handelt es sich um Patienten, bei denen in der Erkrankungs Historie eine Psoriasis-Arthritis diagnostiziert wurde. Zur Baseline wurde bei den Patienten eine Abfrage hinsichtlich des Symptomstatus vorgenommen. Lag dann eine patientenberichtete symptomatische Psoriasis-Arthritis vor, erfolgte der Einschluss als Psoriasis-Arthritis-Patient mit gleichzeitiger Plaque-Psoriasis. Der Einfluss der symptomatischen Psoriasis-Arthritis zeigte sich im Dossier in einer explorativen Analyse, aus der hervorgeht, dass diese Patienten zu Baseline statistisch signifikant schlechtere Werte in der körperlichen Lebensqualität aufwiesen als Patienten mit alleiniger Plaque-Psoriasis.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Frosien. Frau Nink.

Frau Nink: Dazu direkt noch einmal: Das habe ich jetzt noch nicht ganz verstanden. Sie haben die Patienten nach ihrer Symptomatik befragt. Informationen dazu – beispielsweise Befall der Gelenke, Betroffenheit der Gelenke usw. – haben wir im Dossier nicht gefunden. Es ist natürlich weit davon entfernt, solch eine Operationalisierung beispielsweise nach den CASPAR-Kriterien abzubilden. Das macht es so schwierig, jegliche Ergebnisse in der Hinsicht zu interpretieren, weil wir überhaupt keine Informationen dazu haben, wie sich diese Arthritis-bedingte Symptomatik in der Population darstellt bzw. gegebenenfalls die Quellen, die Sie benannt haben, zu interpretieren. In den von Ihnen vorgelegten Quellen waren Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die nicht so eine ausgeprägte Hautsymptomatik hatten, wie wir das hier in der Situation haben. Vor diesem Hintergrund erscheint das aus unserer Sicht nach wie vor nicht interpretierbar. Wie ich das jetzt verstanden habe, liegen keine weiteren Informationen zur Ausprägung der Erkrankung bei den Patientinnen und Patienten vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. – Herr Frosien.

Herr Frosien (Janssen-Cilag): Die Diagnose wurde im Versorgungskontext der Patienten diagnostiziert. Da es sich um Patienten handelt, die mit einer Plaque-Psoriasis, bei denen man

davon ausgehen kann, dass die überwiegende Mehrheit von Patienten mit Psoriasis-Arthritis auch eine gewisse Hautbeteiligung hat – Ich glaube, man kann davon ausgehen, dass die Studienärzte, die in der Studie VOYAGE 1 und 2 das Assessment hinsichtlich der Psoriasis-Arthritis vorgenommen haben, das auch gut und sinnvoll machen können. Es ist richtig, dass wir nicht sagen können, ob die CASPAR-Kriterien explizit eins zu eins umgesetzt wurden. Ich glaube aber, dass die CASPAR-Kriterien grundsätzlich nicht unbedingt dazu geeignet sind, explizit eine aktive Psoriasis-Arthritis zu diagnostizieren. Aus unserer Sicht ist da eine symptomatische Psoriasis-Arthritis sogar besser geeignet.

Noch ein Hinweis oder ein Kommentar zu der Aussagesicherheit bzw. zu den Limitationen, die durch die Studien VOYAGE 1 und 2 vorliegen: Ich glaube, hier wird von unserer Seite nicht bestritten, dass es gewisse Limitationen gibt. Was aber aus unserer Sicht wichtig ist, ist, dass diese Limitationen zumindest nicht dazu führen, dass hier keinerlei Bewertungen der patientenrelevanten Endpunkte vorgenommen werden können. Es gibt Instrumente in der Nutzenbewertung, die es ermöglichen, Limitationen in der Aussagesicherheit zu reflektieren. Wir wollen noch einmal feststellen, dass aus unserer Sicht insbesondere durch die Daten, die durch den SF-36 und daher durch den körperlichen Summenscore vorliegen, zumindest eine Auseinandersetzung mit den patientenrelevanten Zielgrößen erforderlich und sachgerecht wäre. Die Limitationen, die sich in der Aussagesicherheit ergeben, lassen sich innerhalb der Nutzenbewertung hinreichend abbilden, und es lässt sich damit hinreichend auseinandersetzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Frosien. – Frau Nink, okay oder nehmen Sie es so zur Kenntnis?

Frau Nink: Wir müssen zur Kenntnis nehmen, dass keine weiteren Informationen zum Arthritis-Status der Patientinnen und Patienten vorliegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. – Frau Teupen, Patientenvertretung.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Wir haben auch eine Frage an den Hersteller, vielleicht aber auch an das IQWiG zur Einschätzung des SF-36. Ich habe es im IQWiG-Bericht nicht einverstanden, dass wir die generische Lebensqualität nicht bewerten können, weil es keine Psoriasis-Arthritis-spezifischen Endpunkte gibt. Können Sie dazu etwas sagen? Mir erschließt sich nicht genau, warum man diesen Schluss daraus ziehen müsste, laut IQWiG. – War die Frage verständlich?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Teupen. – Als erstes IQWiG.

Frau Nink: Ich versuche, es zu erläutern: Wir wissen nicht, wie die Ausprägung der Erkrankung zu Studienbeginn war. Wir haben keinerlei Patienten-Charakteristika zu den verschiedenen Ausprägungen der Psoriasis-Arthritis, beispielsweise wie die Gelenkbeteiligung ist und solche Aspekte, und gleichzeitig können wir in so einem generischen Lebensqualitätsinstrument wie dem SF-36 nicht auseinander bekommen, welche Aspekte eher der Haut oder eher der Psoriasis-Arthritis zuzuschreiben sind. Das heißt, es ist nicht auszuschließen, dass die Effekte, die wir sehen, überwiegend durch die Veränderung der Hautsymptomatik zustande kommen. Wir müssten in dieser Situation, in der es um die Bewertung der Psoriasis-Arthritis geht, wissen, wie sich die Psoriasis-Arthritis-spezifischen

Endpunkte darstellen. Das ist eine andere Situation als beispielsweise in der Bewertung von Secukinumab, das wir zuletzt in der Beratung hatten, wo genau zu diesen Endpunkten Informationen vorlagen. Dazu haben wir jetzt in dieser Datensituation nichts, weil die VOYAGE-Studien dazu nicht ausgelegt waren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. – Herr Frosien.

Herr Frosien (Janssen-Cilag): Ich muss Frau Nink zumindest in einem Punkt widersprechen: Wir haben in unserer Stellungnahme noch einmal dargelegt, dass insbesondere der körperliche Summenscore des SF-36 explizit in der Indikation Psoriasis-Arthritis interpretierbar ist. Hier lässt sich einmal sagen, dass sich der Vorteil, der durch unterschiedliche Responder-Analysen nachgewiesen wurde, statistisch signifikant unter anderem auch unter Zugrundelegung des neuen Responder-Kriteriums des IQWiG auf Basis des Methodenpapiers 6.0 statistisch signifikant zeigt. Diese Überlegenheit gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie lässt sich nicht mit einer alleinigen Verbesserung in der Hautsymptomatik erklären. Das kann man unter Berücksichtigung der wissenschaftlichen Erkenntnis zu diesem Instrument so festhalten.

Auf der anderen Seite möchte ich noch einmal sagen, dass, nur weil ein generischer Fragebogen – – Die Frage ist: Was bedeutet „generisch“? „Generisch“ bedeutet aus unserer Sicht, dass das Instrument in unterschiedlichen Indikationen valide als Lebensqualitätsparameter in diesem Kontext angewandt werden kann. Das bedeutet aber prinzipiell nicht, dass keine spezifischen Aussagen in einer Indikation abgeleitet werden können. Aus unserer Sicht lässt sich sagen, dass das je Indikation individuell noch einmal bewertet werden muss. Auch hier ist aus unserer Sicht eindeutig, zumindest unter Zugrundelegung der in der schriftlichen Stellungnahme dargelegten Erkenntnis, dass der SF-36 PCS spezifisch in der Indikation Psoriasis-Arthritis relevante Zielgrößen abbildet. Dadurch, um noch einmal die Nutzenbewertung des IQWiG aufzugreifen, ist aus unserer Sicht zumindest die Frage zu beantworten, ob ein geringerer Nutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausgeschlossen werden kann. Aus unserer Sicht kann das durch den SF-36 PCS erfolgen, ungeachtet der möglichen Limitationen, die sich hinsichtlich der Baseline-Kriterien ergeben. Aber noch einmal: Der geringere Nutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie lässt sich durch den SF-36 PCS ausschließen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Frosien. – Jetzt noch einmal Frau Teupen dazu.

Frau Teupen: Ich habe eine Nachfrage an Frau Nink. Habe ich Sie dahin gehend richtig verstanden, dass Sie sagen, dass ein generischer Fragebogen wie der SF-36 nie alleine an sich einen eigenständigen Wert hat, sondern nur in Verbindung mit indikationsspezifischen Endpunkten? War das richtig? Ich habe das bis jetzt immer anders verstanden.

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

Frau Nink: Wir haben hier die spezifische Situation, dass wir ein Krankheitsbild vorliegen haben, das unterschiedliche Ausprägungen hat. Wir wissen, dass alle eingeschlossen Patientinnen und Patienten auf jeden Fall eine mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis haben. Wir haben durch die Patientencharakteristika sehr gut beschrieben, wie stark die

Betroffenheit ist. Wir wissen auf der anderen Seite, dass wir keinerlei Informationen dazu haben, wie sich die Arthritis-Symptomatik ausprägt. Deshalb macht es das in dieser Situation mit Blick auf die Psoriasis-Arthritis schwer interpretierbar. Das ist die Situation. Das heißt nicht, dass es nicht generell einsetzbar ist. Aber das ist hier in dieser besonderen Konstellation sehr schwierig zu interpretieren. Ich weiß nicht, ob das weiterhilft.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. – Frau Teupen?

Frau Teupen: Ich denke noch darüber nach. So ganz verstanden habe ich es, ehrlich gesagt, noch nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Schulat.

Frau Schulat (Janssen-Cilag): Danke schön. – Ich würde gern einen Punkt aufgreifen, den Frau Nink genannt hat. Sie sagen, wir haben keine Hinweise auf die Ausprägung der Psoriasis-Arthritis-spezifischen Symptomatik zur Baseline. An der Stelle möchte ich gern noch einmal darauf eingehen, dass wir uns sehr wohl angeschaut haben, inwiefern die Lebensqualitätseinschränkung, die wir bei den Patienten in der Analysepopulation beobachten, auf eine Psoriasis-Arthritis zurückgeführt werden kann. Sie haben insofern recht, dass wir keine Informationen zu spezifischer Symptomatik haben. Aber was wir sicher wissen, ist, dass wir eine signifikant erhöhte Lebensqualitätseinschränkung haben, im Vergleich zu Patienten, die ausschließlich eine Plaque-Psoriasis haben. Dementsprechend können wir hier sagen, dass der Therapieeffekt, den wir in der Responder-Analyse mittels des gleichen Instruments sehen, eindeutig auf diese Lebensqualitätseinschränkung zurückzuführen ist, die mit der Psoriasis-Arthritis assoziiert ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schulat. – Frau Nink, möchten Sie darauf replizieren?

Frau Nink: Im Prinzip habe ich dazu bereits alles gesagt. Das ist in der Situation sehr schwer interpretierbar, in der wir nichts dazu wissen, wie die Anzahl der geschwollenen Gelenke, der druckschmerzempfindlichen Gelenke, Anteil der Patientinnen und Patienten mit Daktylitis/Enthesitis ist. All diese Dinge wissen wir einfach nicht. Das macht die Schwierigkeit hier in der Konstellation aus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. – Herr Frosien.

Herr Frosien (Janssen-Cilag): Da würden wir nicht widersprechen. Es ist uns nur ein Anliegen, dass diese Auseinandersetzung mit potenziellen Limitationen in der Interpretation der Daten erst einmal erfolgt. Wie man in der initialen Nutzenbewertung des IQWiG sieht, ist diese Auseinandersetzung nicht erfolgt, weil schlichtweg die Analyseergebnisse, die wir vorgelegt haben, überhaupt nicht angeschaut und nicht evaluiert wurden. Es wäre unser Anliegen, wie Herr Dr. Sindern in den einleitenden Worten gesagt hat, dass man sich zumindest mit den patientenrelevanten Ergebnissen, die in vier Endpunkten in unterschiedlichen Analyseausprägungen zu sehen sind, auseinandersetzt und dann in einem zweiten Schritt schaut, welche Implikationen beispielsweise in der Aussagesicherheit durch die spezifische Situation, die sich durch die Studien VOYAGE 1 und 2 ergibt, in einem zweiten Schritt auseinandersetzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Frosien. – Weitere Wortmeldungen oder Fragen? – Keine. Ich sehe niemanden mehr. Es wackelt auch keiner mehr. Dann sind wir schon durch. Der entscheidende Punkt ist klar herausgearbeitet worden. Ich würde Ihnen, Herr Dr. Sindern, die Gelegenheit geben, kurz ein Schlusswort zu sprechen, und dann können wir diese Anhörung beenden.

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Vielen Dank. – Das war eine kurze Anhörung, deshalb will ich mich kurzfassen. Am Anfang haben wir über Patienten im Anwendungsgebiet gesprochen. Wir haben eine vergleichende Studie. Die Hauptfrage war: Kann man hier einen geringeren Nutzen ausschließen? Ich denke, hier spielt der PCS eine besondere Rolle, weil er gerade als körperlicher Summenscore die Psoriasis-Arthritis-spezifische Belastung ist. Vor dem Hintergrund, dass in patientenrelevanten Endpunkten ein Vorteil von Guselkumab bei der zVT vorliegt, ist aus unserer Sicht damit die Grundlage für eine positive Nutzenbewertung gegeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Sindern, ich verstehe Sie nicht mehr. Sie sind fertig? „Grundlage für eine positive Nutzenbewertung gegeben“ war der Schluss?

Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank an alle, insbesondere die Vertreter des Unternehmens, Frau Nink und Frau Teupen, die sich mit Fragen und Antworten an dieser Anhörung beteiligt haben, dann können wir diese schließen. Wir werden selbstverständlich diskutieren, was heute hier besprochen worden ist. Sie haben, wie Sie zu Recht gesagt haben, Herr Dr. Sindern, im Stellungnahmeverfahren noch Daten nachgereicht. Vor diesem Hintergrund wird das alles Gegenstand der Diskussion sein. Ich bedanke ich mich, dann ist diese Anhörung beendet, und wir machen in zwei Minuten mit der nächsten weiter. – Danke

Schluss der Anhörung: 10:59 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: Psoriasis-Arthritis

Stand: Juli 2020

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

Zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

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

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

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

nicht angezeigt

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

Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V:

- Apremilast (Beschluss vom 6. August 2015)
- Secukinumab (Beschluss vom 02. Juni 2016)
- Ixekizumab (Beschluss vom 16. August 2018)
- Tofacitinib (Beschluss vom 21. Februar 2019)

Therapiehinweise:

- Leflunomid (Beschluss vom 16. August 2007, zuletzt geändert am 15. Mai 2008)

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

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
	zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die unzureichend auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) angesprochen oder diese nicht vertragen haben.
Klassische synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (csDMARD)	
Methotrexat L01BA01 generisch	[...] und der Psoriasis arthropathica. [...]
Leflunomid L04AA13 generisch	Leflunomid (medac®) ist ein antirheumatisches Basistherapeutikum („disease modifying antirheumatic drug“ [DMARD]) zur Behandlung von Erwachsenen mit: <ul style="list-style-type: none"> • aktiver rheumatoider Arthritis. • aktiver Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica).
Biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (bDMARD)	
<i>TNF-alpha-Inhibitoren</i>	
Etanercept L04AB01 Enbrel®	<i>Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica)</i> Behandlung der aktiven und progressiven Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Basistherapie unzureichend ist. Enbrel verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis und reduziert das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Schädigungen der peripheren Gelenke bei Patienten mit polyartikulären symmetrischen Subtypen der Erkrankung. [Stand FI: 11/ 2019]
Infliximab L04AB02 Remicade®/ Inflectra®	<i>Psoriasis-Arthritis</i> Remicade® ist indiziert zur Behandlung der aktiven und fortschreitenden Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, wenn deren Ansprechen auf eine vorhergehende krankheitsmodifizierende, antirheumatische Arzneimitteltherapie (DMARD-Therapie) unzureichend gewesen ist. Inflectra™ sollte verabreicht werden

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<ul style="list-style-type: none"> • in Kombination mit Methotrexat • oder als Monotherapie bei Patienten, die eine Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat zeigen oder bei denen Methotrexat kontraindiziert ist. Infliximab verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis und reduziert die Progressionsrate peripherer Gelenkschaden, wie radiologisch bei Patienten mit polyartikularem symmetrischem Subtyp der Krankheit belegt wurde. [Stand FI: 09/ 2019]
Adalimumab L04AB04 Humira®	<p><i>Psoriasis-Arthritis</i></p> <p>Humira ist indiziert zur Behandlung der aktiven und progressiven Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine vorherige Basistherapie angesprochen haben. Humira reduziert das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Schädigungen der peripheren Gelenke bei Patienten mit polyartikulären symmetrischen Subtypen der Erkrankung und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit. [Stand FI: 11/ 2019]</p>
Golimumab L04AB06 Simponi®	<p><i>Psoriasis-Arthritis (PsA)</i></p> <p>Simponi ist zur Anwendung als Monotherapie oder in Kombination mit MTX zur Behandlung der aktiven und fortschreitenden Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen indiziert, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend gewesen ist. Simponi verringert nachweislich die Progressionsrate der peripheren Gelenkschäden, bestimmt anhand von Röntgenaufnahmen bei Patienten mit polyartikulären symmetrischen Subtypen der Erkrankung und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit. [Stand FI: 04/ 2019]</p>
Certolizumab Pegol L04AB05. Cimzia®	<p><i>Psoriasis-Arthritis</i></p> <p>Cimzia ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) für die Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen angezeigt, wenn das vorherige Ansprechen auf eine Therapie mit DMARDS ungenügend war. In Fällen von Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat oder wenn die Fortsetzung der Behandlung mit Methotrexat ungeeignet ist, kann Cimzia als Monotherapie verabreicht werden. [Stand FI: 06/ 2019]</p>
<i>Interleukin-Inhibitoren</i>	
Ustekinumab L04AC05 Stelara®	<p><i>Psoriatische Arthritis (PsA)</i></p> <p>STELARA ist allein oder in Kombination mit MTX für die Behandlung der aktiven psoriatischen Arthritis bei erwachsenen Patienten indiziert, wenn das Ansprechen auf eine vorherige nicht-biologische krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD) Therapie unzureichend gewesen ist. [Stand FI: 02/ 2020]</p>
Ixekizumab L04AC13 Taltz®	<p>Ixekizumab, allein oder in Kombination mit Methotrexat, ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben. [Stand FI: 05/ 2018]</p>
Secukinumab L04AC10 Cosentyx®	<p><i>Psoriasis-Arthritis (PsA)</i></p> <p>Cosentyx, allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX), ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend gewesen ist.</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

[Stand FI: Oktober 2019]

Weitere

Abatacept L04AA24 Orencia®	<i>Psoriasis-Arthritis</i> ORENCIA ist allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die unzureichend auf vorangegangene DMARDs einschließlich Methotrexat ansprechen und für die eine zusätzliche systemische Therapie für psoriatische Hautläsionen nicht notwendig ist. [Stand FI: 12/ 2019]
Tofacitinib L04AA29 XELJANZ®	Tofacitinib ist in Kombination mit MTX indiziert zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. [Stand FI: 01/ 2020]
Apremilast L04AA32 Otezla®	<i>Psoriasis-Arthritis</i> Otezla allein oder in Kombination mit krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Arzneimitteln (DMARDs) ist indiziert zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. [Stand FI: 01/ 2020]

Steroidale Antirheumatika (Glucokortikoide)

Prednisolon H02AB06 generisch	• andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) nicht angewandt werden können: – Spondarthritiden (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke (DS b, c), Arthritis psoriatica (DS c, d), enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität (DS a)
Prednison H02AB07 generisch	Andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) nicht angewandt werden können: – Spondarthritiden (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke (DS b, c), Arthritis psoriatica (DS c, d), enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität (DS a)
Triamcinolon H02AB08 Volon®	Andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) nicht angewandt werden können: Spondarthritiden (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke, Arthritis psoriatica, enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität);

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR oder NSAID)

z. B. Acemetacin M01AB11	Acemetacin 60 Heumann zusätzlich bei: – akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall)
-----------------------------	--

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

generisch	– chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthritis), (Acemetacin Heumann FI, Stand April 2015)
-----------	--

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

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: Psoriasis-Arthritis

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 7. Mai 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	6
3.2 Cochrane Reviews	10
3.3 Systematische Reviews.....	15
3.4 Leitlinien.....	46
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	74
Referenzen	76
Anhang	79

Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Rheumatolog
AE	Adverse event
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CDAI	Clinical Disease Activity Index
CVE	cardiovascular event
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DAS28	Disease Activity Score 28
DMARD	Disease-modifying antirheumatic drug
EULAR	European League Against Rheumatism
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRAPPA	Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MTX	Methotrexat
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NOS	Newcastle-Ottawa scale
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drugs
OR	Odds Ratio
PARS	Psoriatic Arthritis Ratingen Score
PsA	Psoriasis Arthritis
PsARC	Psoriatic Arthritis Response Criteria
PSORIQOL	Psoriasis Index of Quality of Life

P-Y	Patient years
RR	Relatives Risiko
SAE	Serious adverse event
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TNF	Tumor necrosis factor
TRIP	Turn Research into Practice Database
WAEs	Withdrawals due to adverse events
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die unzureichend auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) angesprochen oder diese nicht vertragen haben, kann als Monotherapie oder in Kombination mit nicht-biologischen DMARDs angewendet werden.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Psoriasis-Arthritis* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 14.04.2020 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 473 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 29 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2015 [8].

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 06. August 2015 – Apremilast

Anwendungsgebiet

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2016 [7].

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 (neues Anwendungsgebiet: aktive Psoriasis Arthritis, Morbus Bechterew)

Anwendungsgebiet

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

Vergleichstherapie

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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2018 [9].

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 16. August 2018 - Ixekizumab (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis)

Anwendungsgebiet

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

Vergleichstherapie

- Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die für eine andere klassische DMARD-Therapie außer Methotrexat infrage kommen: Leflunomid
- Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die bDMARD-naiv sind und für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist: ein TNF-alpha-Hemmer (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) ggf. in Kombination mit Methotrexat
- Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARDs) angesprochen oder diese nicht vertragen haben: der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Secukinumab oder Ustekinumab) ggf. in Kombination mit Methotrexat

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

- Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die für eine andere klassische DMARD-Therapie außer Methotrexat infrage kommen: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die bDMARD-naiv sind und für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist:
 - Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Adalimumab: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.
- Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARDs) angesprochen oder diese nicht vertragen haben: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2019 [10].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V –Tofacitinib (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis) vom 21. Februar 2019

Anwendungsgebiet

Tofacitinib ist in Kombination mit MTX indiziert zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Vergleichstherapie

- Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.
 - ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) ggf. in Kombination mit Methotrexat
- Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben.
 - der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Secukinumab oder Ustekinumab) ggf. in Kombination mit Methotrexat

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

- Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.
 - Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tofacitinib in Kombination mit Methotrexat gegenüber Adalimumab in Kombination mit Methotrexat: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.
- Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben.
 - Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tofacitinib in Kombination mit Methotrexat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2007 [6].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Leflunomid vom 16. August 2007

- Leflunomid (Arava®): Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise; Beschluss vom: 16.08.2007 / 15.05.2008; In Kraft getreten am: 21.12.2007 / 03.09.2008
- Indikation: Leflunomid ist ein antirheumatisches Basistherapeutikum. Es ist zugelassen zur Behandlung Erwachsener mit aktiver rheumatoider Arthritis und aktiver Psoriasis-Arthritis.
 - Psoriasis-Arthritis: Die Wirkung aller bisher untersuchten DMARDs bei der Psoriasis-Arthritis wird generell als gering bis mittelmäßig eingeschätzt. Im Gegensatz zur rheumatoiden Arthritis konnte für kein DMARD in dieser Indikation eine Verzögerung der Progression von Gelenkdestruktionen belegt werden. Es existieren bisher keine

vergleichenden Studien von Leflunomid mit anderen Basistherapeutika zur Wirksamkeit bei Psoriasis-Arthritis.

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

3.2 Cochrane Reviews

Wildson TD et al., 2019 [27].

Methotrexate for psoriatic arthritis

Fragestellung

To assess the benefits and harms of methotrexate for psoriatic arthritis in adults.

Methodik

Population:

- adults aged 18 years or older with a diagnosis of PsA

Intervention:

- methotrexate (MTX) at any dose and via any formulation (oral or parenteral)

Komparator:

- placebo, other disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) (including bDMARDs), non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), or other analgesics

Co-intervention with NSAIDs or other analgesics, provided they were used in all treatment arms were allowed.

Endpunkte:

- Major outcomes: ACR50; PsARC; HAQ score; SF-36; PSORIQOL; DAS28-ESR; CDAl; Psoriatic Arthritis Ratingen Score (PARS); Serious adverse events (SAEs); Withdrawals due to adverse events (WAEs)

Recherche/Suchzeitraum:

- CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, the WHO International Clinical Trials Registry Platform, and www.clinicaltrials.gov. From inception to 29 January 2018.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochran & GRADE Approach

Ergebnisse

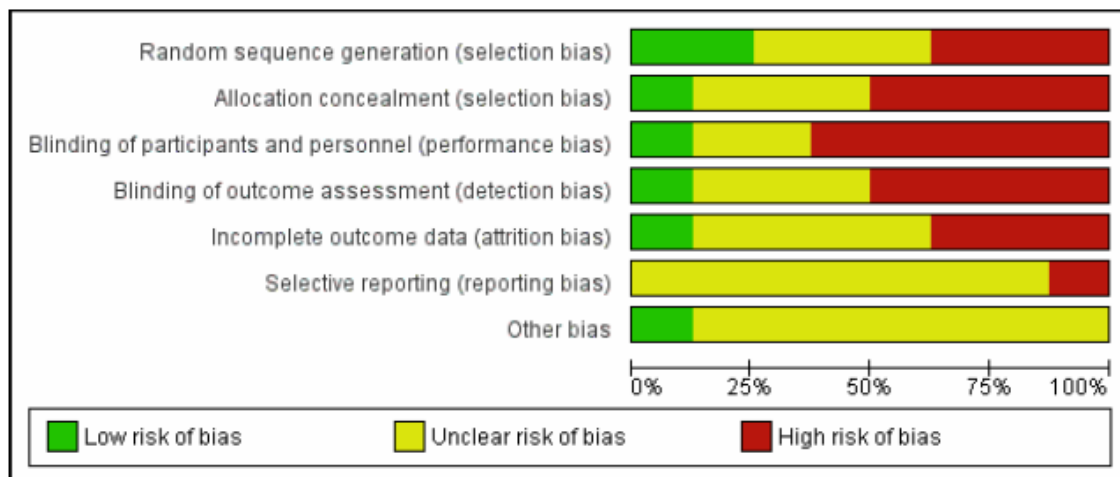
Anzahl eingeschlossener Studien:

- We included in this review eight RCTs conducted in an outpatient setting, in Italy, the United Kingdom, the United States of America, China, Russia, and Bangladesh.
- Five studies compared methotrexate versus placebo, and four studies compared methotrexate versus other DMARDs.
- The average age of participants varied across studies (26 to 52 years), as did the average duration of psoriatic arthritis (one to nine years).

Qualität der Studien:

- We considered only one study to have low risk of selection and detection bias. The main study informing results of the primary comparison (methotrexate vs placebo up to six months) was at low risk of bias for all domains except attrition bias and reporting bias.

Figure 3. Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included studies.



Studienergebnisse:

- Methotrexate versus placebo for up to six months: Low-quality evidence (downgraded due to bias and imprecision) from a single study (221 participants; methotrexate dose 15 mg orally or less per week) informed results for disease response, function, and disease activity.
 - Disease response, measured by the proportion who responded to treatment according to PsARC (response indicates improvement), was 41/109 in the methotrexate group and 24/112 in the placebo group (risk ratio (RR) 1.76, 95% confidence interval (CI) 1.14 to 2.70). This equates to an absolute difference of 16% more responders with methotrexate (4% more to 28% more), and a number needed to treat for an additional beneficial outcome (NNTB) of 6 (95% CI 5 to 25).
 - Mean function, measured by the HAQ (scale 0 to 3; 0 meaning no functional impairment; minimum clinically important difference 0.22), was 1.0 points with placebo and 0.3 points better (95% 0.51 better to 0.09 better) with methotrexate; absolute improvement was 10% (3% better to 17% better), and relative improvement 30% (9% better to 51% better).
 - Mean disease activity as measured by the DAS28-ESR (scale of 0 to 10; lower score means lower disease activity; minimum clinically important difference unknown) was 3.8 points in the methotrexate group and 4.06 points in the placebo group; mean difference was -0.26 points (95% CI -0.65 to 0.13); absolute improvement was 3% (7% better to 1% worse), and relative improvement 6% (16% better to 3% worse).
 - Low-quality evidence (downgraded due to risk of bias and imprecision) from three studies (n = 293) informed our results for serious adverse events and withdrawals due to adverse events. Due to low event rates, we are uncertain if methotrexate results show increased risk of serious adverse events or withdrawals due to adverse events compared to placebo. Results show 1/141 serious adverse events in the methotrexate group and 4/152 in the placebo group: RR 0.26 (95% CI 0.03 to 2.26); absolute difference was 2% fewer events

with methotrexate (5% fewer to 1% more). In all, 9/141 withdrawals in the methotrexate group were due to adverse events and 7/152 in the placebo group: RR 1.32 (95% CI 0.51 to 3.42); absolute difference was 1% more withdrawals (4% fewer to 6% more).

- One study measured health-related quality of life but did not report these results. No study measured radiographic progression.
- Methotrexate versus placebo (longer than six months): Only one study with a placebo comparator reported outcomes beyond six months. We extracted data only for WAEs and total AEs.
 - For methotrexate, they reported 12WAEs among 31 participants, and for placebo, 0 WAEs among 41. We calculated the RR for WAEs due to methotrexate of 32.81 (95% CI 2.02 to 533.71; Analysis 3.1), an absolute risk difference of 0.39 (95% CI 0.21 to 0.56), and an NNTH of 3 (95% CI 3 to 5). We judged evidence quality to be very low (downgraded due to risk of bias, indirectness, and imprecision).
 - For methotrexate, 17 of 31 participants experienced AEs, and for placebo, 15 of 41 experienced AEs. We calculated the RR for experiencing an AE from methotrexate of 1.50 (95% 0.90 to 2.51) and an absolute risk difference of 0.18 (95% CI -0.05 to 0.41). We did not calculate an NNTH for this statistically non-significant result. We judged evidence quality to be very low (downgraded due to risk of bias, indirectness, and imprecision).
- Methotrexate versus other DMARDs (up to six months): Three studies with another DMARD comparator reported outcomes up to six months. Not all studies reported all outcomes. *Hinweis FBMed: Keine gepoolten Ergebnisse*

Comparison 5. Methotrexate versus other DMARDs - major outcomes ≤ 6 months

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Disease response (ACR50)	1		Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	Totals not selected
1.1 Leflunomide (ACR50)	1		Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.0 [0.0, 0.0]
2 Function (HAQ)	1		Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	Totals not selected
2.1 Leflunomide	1		Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	0.0 [0.0, 0.0]
3 Serious adverse events	3		Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	Totals not selected
3.1 Leflunomide	2		Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.0 [0.0, 0.0]
3.2 Ciclosporin A	1		Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.0 [0.0, 0.0]
4 Withdrawals due to adverse events	3		Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	Totals not selected
4.1 Leflunomide	2		Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.0 [0.0, 0.0]
4.2 Ciclosporin A	1		Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.0 [0.0, 0.0]



Comparison 6. Methotrexate versus other DMARDs - minor outcomes \leq 6 months

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Disease response (ACR20)	1		Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	Totals not selected
1.1 Leflunomide	1		Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.0 [0.0, 0.0]
2 Pain	2		Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	Totals not selected
2.1 Leflunomide	2		Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	0.0 [0.0, 0.0]
3 Skin disease	2		Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	Totals not selected
3.1 Leflunomide	1		Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	0.0 [0.0, 0.0]
3.2 Ciclosporin A	1		Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	0.0 [0.0, 0.0]
4 Total adverse events	1		Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	Totals not selected
4.1 Leflunomide	1		Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.0 [0.0, 0.0]
5 Patient global assessment of disease activity	3		Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	Totals not selected
5.1 Leflunomide	2		Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	0.0 [0.0, 0.0]
5.2 Ciclosporin A	1		Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	0.0 [0.0, 0.0]
6 Physician global assessment of disease activity	3		Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	Totals not selected
6.1 Leflunomide	2		Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	0.0 [0.0, 0.0]
6.2 Ciclosporin A	1		Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	0.0 [0.0, 0.0]
7 Swollen joint count	3		Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	Totals not selected
7.1 Leflunomide	2		Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	0.0 [0.0, 0.0]
7.2 Ciclosporin A	1		Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	0.0 [0.0, 0.0]
8 Tender joint count	3		Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	Totals not selected
8.1 Leflunomide	2		Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	0.0 [0.0, 0.0]
8.2 Ciclosporin A	1		Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	0.0 [0.0, 0.0]

- Methotrexate versus other DMARDs (longer than six months): We identified two studies for this category. Studies did not report all outcomes. In the case of Burdeinyi 1992, study authors actually collected data for many of our specified outcomes but did not report them in an extractable way. Study authors could not be contacted or were unable to provide additional information. *Hinweis FBMed: Keine gepoolten Ergebnisse.*

Comparison 7. Methotrexate versus other DMARDs - major outcomes $>$ 6 months

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Serious adverse events	1		Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	Totals not selected
1.1 Ciclosporin A	1		Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.0 [0.0, 0.0]
2 Withdrawals due to adverse events	2		Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	Totals not selected
2.1 Ciclosporin A	1		Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.0 [0.0, 0.0]
2.2 Gold	1		Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.0 [0.0, 0.0]
2.3 Sulfasalazine	1		Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.0 [0.0, 0.0]



Comparison 8. Methotrexate versus other DMARDs - minor outcomes > 6 months

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Skin disease	1		Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	Totals not selected
1.1 Ciclosporin A	1		Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	0.0 [0.0, 0.0]
2 Total adverse events	1		Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	Totals not selected
2.1 Gold	1		Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.0 [0.0, 0.0]
2.2 Sulfasalazine	1		Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI)	0.0 [0.0, 0.0]
3 Patient global assessment of disease activity	1		Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	Totals not selected
3.1 Ciclosporin A	1		Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	0.0 [0.0, 0.0]
4 Physician global assessment of disease activity	1		Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	Totals not selected
4.1 Ciclosporin A	1		Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	0.0 [0.0, 0.0]
5 Swollen joint count	1		Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	Totals not selected
5.1 Ciclosporin A	1		Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	0.0 [0.0, 0.0]
6 Tender joint count	1		Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	Totals not selected
6.1 Ciclosporin A	1		Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	0.0 [0.0, 0.0]

Anmerkung/Fazit der Autoren

Low-quality evidence suggests that low-dose (15 mg or less) oral methotrexate might be slightly more effective than placebo when taken for six months; however we are uncertain if it is more harmful. Effects of methotrexate on health-related quality of life, radiographic progression, enthesitis, dactylitis, and fatigue; its benefits beyond six months; and effects of higher-dose methotrexate have not been measured or reported in a randomised placebo-controlled trial.

3.3 Systematische Reviews

Kawalec P et al., 2018 [14].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- adults with moderate and severe PsA

Intervention:

- abatacept, apremilast, secukinumab, and ustekinumab, and at least one study arm included a licensed dosage of those drug

Komparator:

- another biologic agent or placebo

Endpunkte:

- ACR20, ACR50, PASI75 (efficacy outcomes) and any AEs, SAEs, and withdrawals due to AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- from inception to 07/2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- The methodological quality of eligible RCTs and the risk of bias within individual studies were assessed using the tool recommended by the Cochrane Collaboration.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 RCTs

Qualität der Studien:

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

	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
FUTURE 1 [34]	+	?	+	?	-	?	?
FUTURE 2 [35]	+	+	+	+	+	+	?
Mease [30]	+	?	+	?	+	?	?
PALACE 1 [31]	+	?	+	+	+	+	+
PALACE 2 [32]	+	?	?	-	-	?	?
PALACE 3 [33]	+	?	+	?	+	?	?
PSUMMIT 1 [36]	+	+	+	+	+	+	?
PSUMMIT 2 [37]	+	+	+	?	?	?	?

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

Studienergebnisse:

Relative treatment effects

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

- All treatments except abatacept significantly increased the rate of PASI75 response compared with placebo.
- Only apremilast reduced the rate of any AEs and SAEs in comparison with placebo. Ustekinumab was the only treatment which significantly increased the rate of withdrawal due to AEs compared with control.
- Abatacept and apremilast were no better than placebo in inducing ACR20 response among patients from the anti-TNF- α -failure.

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Song GG et al., 2018 [22].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- patients with active PsA

Intervention:

- apremilast, secukinumab, and ustekinumab

Komparator:

- placebo

Endpunkte:

- clinical efficacy with ACR20 and safety

Recherche/Suchzeitraum:

- 01/2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad score

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 RCTs/3289 patients

Qualität der Studien:

- Jadad scores of the studies were 3–4, which indicated a high quality study.

Studienergebnisse:

- Network meta-analysis of the efficacy of apremilast, secukinumab and ustekinumab in RCTs:
 - Secukinumab 150mg, secukinumab 75mg, ustekinumab 90mg, apremilast 30mg, apremilast 20mg, and ustekinumab 45mg were also more efficacious than placebo
 - no significant difference in the efficacy among the eight interventions.
- Network meta-analysis of the safety of apremilast, secukinumab, and ustekinumab in RCTs:
 - The number of serious adverse events did not differ significantly among the apremilast, secukinumab, ustekinumab, and placebo groups

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Druyts E et al., 2017 [5].

Treatment modifying factors of biologics for psoriatic arthritis: a systematic review and Bayesian meta-regression

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- patients with psoriatic arthritis

Intervention:

- The following treatments as monotherapy or in combination with a conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs*) were considered eligible:
 - Etanercept
 - Infliximab
 - Adalimumab
 - Golimumab
 - Certolizumab
 - Tocilizumab
 - Anakinra
 - Abatacept

- Rituximab
- Ustekinumab
- Secukinumab

Komparator:

- The following comparisons as monotherapy or in combination with a conventional DMARD were considered eligible:
 - Placebo or no treatment
 - Any of the above mentioned interventions

Endpunkte:

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

Efficacy

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

Quality of Life

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

Recherche/Suchzeitraum:

- from inception to 10/2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk-of-bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 12

Qualität der Studien:

- The risk-of-bias assessment indicated that most included studies had a low risk of bias.

Studienergebnisse:

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

- ACR 50:
 - treatment effects at 12 weeks that were significantly greater in trials with a larger versus smaller proportion of males (OR=2.27),
 - significantly smaller in trials with higher versus lower proportions of prior anti-TNF use (OR=0.28) and in trials published more recently versus earlier (OR=0.37)
- PASI 75:
 - treatment effects for PASI 75 were significantly higher in trials with higher versus lower proportions of male patients (OR=2.56 at 24 weeks), and in trials with patients with higher versus lower swollen joint counts and higher versus lower tender joint counts (OR=8.33 at 12 weeks; OR=14.44 at 24 weeks)
 - trials with a high versus low proportion of prior anti-TNF use showed significantly smaller treatment effects (OR=0.41 at 24 weeks)
- SF-36 PCS:
 - treatment effects for SF-36 PCS scores at 24 weeks were significantly higher in trials with patients with a longer versus shorter psoriasis disease duration (OR=2.95) and longer versus shorter PsA disease duration (OR=4.76), and in trials published in an earlier versus later year (OR=4.19)
- SF-36 MCS:
 - The exploratory analyses suggested that age and proportion of Caucasian patients were associated with treatment effects for SF-36 MCS scores
 - However, in the meta-regression analysis, there were no significant associations observed

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Wu D et al., 2018 [28].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- patients with PsA

Intervention:

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

Komparator:

- Placebo

Endpunkte:

- 20% or 50% improvement in ACR criteria reported as the primary or major secondary outcome at week 24.

Recherche/Suchzeitraum:

- 12/2016

Qualitätsbewertung der Studien:

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 RCTs /n=2411 participants

Qualität der Studien:

- The risk-of-bias assessment indicated that all included studies were of high quality.

Studienergebnisse:

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

Meta-analysis of direct treatment effects:

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

ACR 20 response according to prior anti-TNF exposure:

- Two trials reported the effects of prior anti-TNF exposure on the efficacy of ustekinumab and secukinumab
- Anti-TNF-naive patients responded significantly better than placebo patients, irrespective of dose
- In contrast, only higher doses of secukinumab and ustekinumab were significantly more effective than placebo in achieving ACR20 in anti-TNF-failure patients

Network meta-analysis of direct comparisons:

- All treatments of ustekinumab, secukinumab and ixekizumab showed significant differences when compared with placebo in both ACR20 and ACR50.

- All these inhibitors were comparable to placebo in terms of safety and tolerability except secukinumab 150mg monthly, which was more tolerable than placebo [OR 0.23 (95% CrI 0.03, 0.83)]

Network meta-analysis of mixed comparisons:

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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Ramiro S et al., 2016 [15].

Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature review for the 2015 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- adults with PsA

Intervention/Komparator:

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

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

- 2010 – 12/2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 17

Charakteristika der Population & Qualität der Studien:

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

Table 1 Characteristics of the RCTs of pharmacological drugs in PsA published in 2010–2015†

Drug and trial acronym	Number of publications (abstracts)	Interventions compared	Type of patients included	Timing of primary end point	Primary end point	Risk of bias assessment
MTX (MIPA) ¹⁴	1 (0)	MTX 15 mg/week, PBO	DMARD or NSAIDs failure, but MTX naïve	24W	PsARC	Low
MTX vs Ciclosporine ¹⁵	1 (0)	ETA+MTX, ETA+CYC	DMARD failure	24W	NA	Unclear
Leflunomide ¹⁶	1 (0)	LEF, MTX	NA	24W	PsARC	High
Golimumab (GO-REVEAL) ^{17–21}	5 (0)	GOL 100 mg, GOL 50 mg, PBO	DMARD or NSAIDs failure	14W+24W (coprimary end point)	ACR20+change in radiographic score	Low
Certolizumab pegol (RAPID-PsA) ^{22–27}	4 (2)	CZP 400 mg, CZP 200 mg, PBO	DMARD or TNFi failure	12W	ACR20	Low
Infliximab (RESPOND) ²⁸	1 (0)	IFX 5 mg/kg+MTX 15 mg, MTX 15mg	DMARD or NSAIDs failure, but MTX naïve	16W	ACR20	High
Adalimumab (ADEPT) ²⁹	1 (0)	ADA 40 mg, PBO	NSAIDs failure	12W+24W (coprimary end point)	ACR20+change in radiographic score	Unclear
Etanercept (PRESTA) ^{30 31 32 33}	4 (0)	ETA 50 mg 2x/week, ETA 50 mg 1x/week	DMARD or NSAIDs failure	12W	Physician's global assessment of psoriasis	Low

Studienergebnisse:

- Tumour necrosis factor inhibitors
 - no trial comparing the start of a TNFi as monotherapy versus the start of a TNFi with MTX.
 - comparing the combination of infliximab and MTX with MTX did not provide useful information (1 Studie → Respond)
 - Efficacy of tumour necrosis factor inhibitors (including golimumab and certolizumab pegol) was confirmed

- The Psoriasis Randomized Etanercept Study in Subjects with Psoriatic Arthritis (PRESTA) trial, 30–33 comparing two regimens of etanercept (50 mg twice a week vs 50 mg once a week) revealed no differences in joint responses (similar ACR responses), nor in the effect on the entheses, dactylitis or on functional disability, but a higher skin response for the higher dose (PASI75 of 55% for etanercept twice a week vs 36% for etanercept once a week).
- Drugs with new modes of action: ustekinumab, secukinumab and apremilast: All were placebo-compared trials

Efficacy - Risk Ratios versus Placebo:

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

* Time point of the primary endpoint: for UST and SEC 24 weeks, for APR 16 weeks

Safety

Ustekinumab

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

Secukinumab

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

Apremilast

- numerically slightly more withdrawals due to AEs (e.g., 7.1% with APR30 mg, 6% with APR20 mg vs 4.8% PBO in PALACE-1), but there were no differences in SAEs.
- Up to 19% of the patients on APR developed diarrhea, which occurred early after treatment start and was usually self-limited.
- For the three new compounds, no signals on higher malignancy rates compared with PBO were identified.

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Kommentare zum Review

- Unterschiedliche Vortherapien

Ungprasert P et al., 2016 [24].

Indirect comparisons of the efficacy of biological agents in patients with psoriatic arthritis with an inadequate response to traditional disease-modifying anti-rheumatic drugs or to non-steroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- patients with active PsA despite of DMARDs/NSAIDs or could not tolerate DMARDs/NSAIDs

Intervention:

- targeted therapies

Komparator:

- Placebo

Endpunkte:

- ACR20

Recherche/Suchzeitraum:

- up to 11/2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- modified Jadad scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 12

Charakteristika der Population:

- Biological DMARD vs placebo:
 - Infliximab: 2 studies
 - Adalimumab: 2 studies
 - Etanercept: 2 studies
 - Golimumab 1 study
 - Certolizumab: 1 study
 - Ustekinumab: 2 studies
 - Apremilast: 1 study
 - Secukinumab: 1 study

Qualität der Studien:

- All studies with Jadad score ≥ 3
- Substantial heterogeneity between all bDMARDs with respect to ACR20 ($I^2 = 72\%$)

Studienergebnisse:

Direct comparison:

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

ACR20 response rates with active drug and placebo

ACR20 response rates for both arms of all included trials

Study	Arms	ACR20 response rate, number of patients (%)		
		Achieved	Not achieved	Total
Mease et al. [27]	Etanercept	22 (73.3)	8 (26.7)	30
	Placebo	4 (13.3)	26 (86.7)	30
Mease et al. [28]	Etanercept	60 (59.4)	51 (40.6)	101
	Placebo	15 (14.4)	89 (85.6)	104
Antoni et al. [23] (IMPACT 1)	Infliximab	34 (65.4)	18 (34.6)	52
	Placebo	5 (9.6)	47 (90.4)	52
Antoni et al. [24] (IMPACT 2)	Infliximab	58 (58.0)	42 (42.0)	100
	Placebo	11 (11.0)	89 (89.0)	100
Mease et al. [25] (ADEPT)	Adalimumab	88 (58.3)	63 (41.7)	151
	Placebo	23 (14.2)	139 (85.8)	162
Genovese et al. [26]	Adalimumab	20 (39.2)	31 (60.8)	51
	Placebo	8 (16.3)	41 (83.7)	49
Kavanaugh et al. [29] (GO-REVEAL)	Golimumab	140 (47.9)	152 (52.1)	292
	Placebo	10 (8.8)	103 (91.2)	113
Mease et al. [30] (RAPID-PsA)	Certolizumab	120 (54.8)	99 (45.2)	219
	Placebo	30 (27.8)	80 (72.7)	110
McInnes et al. [31] (PSUMMIT 1)	Ustekinumab 45 mg	87 (42.4)	118 (57.6)	205
	Ustekinumab 90 mg	101 (49.5)	103 (50.5)	204
	Placebo	47 (22.8)	159 (77.2)	206
Richlin et al. [32] (PSUMMIT 2)	Ustekinumab 45 mg	23 (53.5)	20 (46.5)	43
	Ustekinumab 90 mg	26 (55.3)	21 (44.7)	47
	Placebo	12 (28.6)	30 (71.4)	42
Kavanaugh et al. [33] (PALACE 1)	Apremilast 20 mg	39 (31.2)	86 (68.8)	125
	Apremilast 30 mg	52 (43.3)	68 (56.7)	120
	Placebo	28 (27.7)	90 (72.3)	118
McInnes et al. (FUTURE 2) [34]	Secukinumab 75 mg	24 (36.9)	41 (63.1)	65
	Secukinumab 150 mg	40 (63.5)	23 (36.5)	63
	Secukinumab 300 mg	39 (58.2)	28 (41.8)	67
	Placebo	10 (15.9)	53 (84.1)	63

Indirect comparison:

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



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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Kommentare zum Review

- Bewertung der Homogenität der Studienergebnisse anhand der I²-Statistik, Metaanalyse mittels Random effects model
- Indirekter Vergleich nach Bucher und Song

- Kein Einschluss direkter Vergleiche der Medikamente; indirekte Vergleiche beruhen nur auf Placebo-kontrollierten Studien; zentrale Annahme der Konsistenz der Ergebnisse aus direkten und indirekter Evidenz kann dadurch nicht beurteilt werden
- zentrale Annahme der Ähnlichkeit anhand der Studiencharakteristika untersucht: vergleichbare Baselinecharakteristika der Patienten mit Ausnahme der Vortherapien (vorangegangene TNF Inhibitortherapie in 1 der 2 Ustekinumab- und in der Sekukinumab-Studie mgl.)
- Placebo (=Brückenkomparator) zwischen den Studien aufgrund der verschiedenen Applikationsschemata der aktiven Medikamente unterschiedlich (Infusion / SC / oral; unterschiedliche Häufigkeit der Anwendung)
- Outcome beschränkt sich auf ACR20 an Woche 12-24, keine anderen Endpunkte betrachtet

Wang J et al., 2016 [26].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- Psoriasis patients

Intervention:

- infliximab

Komparator:

- placebo or methotrexate

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

- bis 2014

Qualitätsbewertung der Studien:

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

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 13 (davon 5 articles regarding the treatment of psoriasis arthritis (PsA) by infliximab)

Charakteristika der Population & Qualität der Studien:

Research	Methods	Allocation concealment	Participants	Interventions	Outcome measures	Jadad scale
A Karanaugh ¹⁸	Random Double-blinded	A	100 patients in infliximab 5 mg/kg, 100 patients in placebo	24 weeks infliximab 5 mg/kg and placebo	ACR 20 efficiency	4
Antoni C ¹⁹	Random Double-blinded	A	100 patients in infliximab 5 mg/kg, 100 patients in placebo	14 weeks infliximab 5 mg/kg and placebo	ACR 20 efficiency	4
Asta Baranauskaitė ²⁰	Open-label, Random	B	51 patients in infliximab+ methotrexate 5 mg/kg, 48 patients in methotrexate	16 weeks infliximab 5 mg/kg and placebo	ACR 20 efficiency	2
Christian E. Antoni ²¹	Random Double-blinded	A	52 patients in infliximab 5 mg/kg, 52 patients in placebo	16 weeks infliximab 5 mg/kg and placebo	ACR 20 efficiency	4
LAURAC COATES ²²	Random Double-blinded	A	31 patients in infliximab 5 mg/kg, 31 patients in placebo	16 weeks infliximab 5 mg/kg and placebo	ACR 20 efficiency	4

Studienergebnisse:

- *Hinweis: berichtet werden ausschließlich die Ergebnisse zu: 5 articles regarding the treatment of psoriasis arthritis (PsA) by infliximab*
- The efficacy of infliximab (5mg/ kg) and placebo in the controlled treatment of psoriasis arthritis (PsA).
- The 5 research studies had clinical homogeneity and statistical homogeneity ($x^2=8.28$, $p=0.08$).
- The results of meta-analysis showed that statistically significant differences in efficacy were found for the infliximab (5 mg/kg) group compared with the control group, which received placebo in treatment of psoriasis arthritis (PsA) [OR8.36, 95% CI (5.63, 12.40)].

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Conway R et al., 2015 [4].

Risk of liver injury among methotrexate users: a meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- Adults with rheumatoid arthritis, psoriasis, psoriatic arthritis or inflammatory bowel disease

Intervention:

- MTX

Komparator:

- No MTX

Endpunkte:

- Liver adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- April 2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 32 including 1 RCT on PsA

Qualität der Studien:

- low risk of bias in the included studies

Studienergebnisse:

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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Conway R et al., 2015 [3].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- Adults with rheumatoid arthritis, psoriasis, psoriatic arthritis or inflammatory bowel disease

Intervention:

- MTX

Komparator:

- Not MTX

Endpunkte:

- respiratory adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- Jan 2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 RCTs including 1 RCT on PsA

Qualität der Studien:

- low risk of bias in the included studies

Studienergebnisse:

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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Yang ZS et al., 2016 [29].

The effect of TNF inhibitors on cardiovascular events in psoriasis and psoriatic arthritis: an updated meta-analysis.

Fragestellung

to evaluate the effect of TNF inhibitors on adverse cardiovascular events (CVEs) in Pso with or without PsA

Methodik

Population:

- participants with Pso with or without PsA

Intervention:

- TNF inhibitor treatment

Komparator:

- Siehe Ergebnisteil

Endpunkte:

- Major adverse cardiovascular events (CVEs, the composite rate of mortality, myocardial infarction, and stroke)

Recherche/Suchzeitraum:

- systematic searches of MEDLINE, EMBASE, Wanfang database, Cochrane Database, and Google scholar through December 31, 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- The Preferred Reporting Items for Systemic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement was followed. Methodological quality of observational studies was assessed by the Newcastle-Ottawa scale (NOS)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Five studies (49,795 patients)
- The TNF inhibitors used were adalimumab, etanercept, golimumab, and infliximab

Qualität der Studien:

- One study has been scored NOS <6 stars and considered as low quality. Meanwhile, the others had been awarded ≥6 stars and qualified as high quality

Studienergebnisse:

- Overall, compared with topical/photo treatment, TNF inhibitors were associated with a significant lower risk of CVE (RR, 0.58; 95 % CI, 0.43 to 0.77; P < 0.001; I2 = 66.2 %).
- Additionally, compared with methotrexate (MTX) treatment, risk of CVE was also markedly decreased in the TNF inhibitor group (RR, 0.67; 95%CI, 0.52 to 0.88; P = 0.003; I2 = 9.3 %).
- TNF inhibitors were linked to reduced incidence of myocardial infarction compared with topical/photo or MTX treatment (RR, 0.73; 95 % CI, 0.59 to 0.90; P = 0.003; I2 = 56.2 % and RR, 0.65; 95 % CI, 0.48 to 0.89; P = 0.007; I2 = 0.0 %, respectively).
- subgroup analysis for different treatment regimens (TNF inhibitor vs topical/photo therapy, TNF inhibitor vs MTX) did not show any significant difference between groups with regard to CVE and myocardial infarction

Anmerkung/Fazit der Autoren

Given existing data, TNF inhibitors are associated with reductions in cardiovascular events in patients with psoriasis and/or psoriatic arthritis. Therefore, TNF inhibitors could provide cardio protective effect and may be especially useful in population at increased risk for cardiovascular events. Randomized clinical trials will need to be conducted to evaluate whether TNF inhibitors truly result in reduction of cardiac and cerebrovascular events. Efforts are necessary to decide if patients with moderate to severe psoriasis with or without psoriatic arthritis should be targeted for more intense goals for lipid control, as has been recommended for rheumatoid arthritis.

Kommentare zum Review

- all studies included are low-quality observational clinical trial, which could increase the risk of heterogeneity
- cardiovascular events, are used in combination with TNF inhibitors in some studies and could also increase the risk of heterogeneity.

- most studies did not provide data on potentially significant confounding factors, including the coexistence of diabetes, dyslipidemia, and blood pressure

Ungprasert P et al., 2016 [25].

Indirect comparisons of the efficacy of subsequent biological agents in patients with psoriatic arthritis with an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: a meta-analysis.

Fragestellung

to compare the efficacy of non-TNF biologic agents in patients who previously failed or could not tolerate TNF inhibitors using the indirect comparison technique.

Methodik

Population:

- patients with active PsA despite of DMARDs/NSAIDs or could not tolerate DMARDs/NSAIDs

Intervention:

- non-TNF inhibitor biologic agents

Komparator:

- placebo

Endpunkte:

- American College of Rheumatology 20 (ACR20) response rates were reported as the primary or major secondary outcome

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline, Cochrane Central, and EMBASE from inception to September 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- modified Jadad scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Five RCTs of four non-TNF inhibitor biologic agents, including abatacept, secukinumab, ustekinumab, and apremilast, with 675 participants

Qualität der Studien:

- All included trials were of high quality

Studienergebnisse:

- no significant difference in any comparisons, with the p values ranging from 0.14 to 0.98. Our study demonstrates that the likelihood of achieving the ACR20 response in patients with TNF inhibitor experience is not significantly different between the four non-TNF biologic agents.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, our study demonstrated that the odds of achieving an ACR20 response in patients with PsA who did not have an adequate response to or could not tolerate TNF inhibitors were not significantly different between four non-TNF inhibitor biologic agents. However, this interpretation of this analysis was limited by the small sample sizes. Head-to-head comparisons are still required to confirm the comparative efficacy.

Kommentare zum Review

- small sample sizes

Champs B et al., 2019 [1].

Short-term risk of major adverse cardiovascular events or congestive heart failure in patients with psoriatic arthritis or psoriasis initiating a biological therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

to investigate the short-term risk of major adverse cardiovascular events (MACEs) or congestive heart failure (CHF) in patients with psoriatic arthritis (PsA) or psoriasis initiating a biological therapy.

Methodik

Population:

- Patients with PsA or psoriasis

Intervention/Komparator:

- anti-tumour necrosis factor (TNF), anti-interleukin (IL)12/23, anti-IL23 and anti-IL17 agents vs. placebo

Endpunkte:

- safety data concerning MACEs (defined as myocardial infarction, stroke or CV death) or CHF (defined as global cardiac failure with signs of right and left cardiac decompensation)

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, Cochrane and EMBASE, from the inception of the database to December 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad Scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 77 RCTs

Qualität der Studien:

- Jadad Score: Range between 3-5

Studienergebnisse:

- No significant difference was observed in MACE incidences in patients receiving anti-TNF, anti-IL12/23, anti-IL23 or anti-IL17 agents in comparison to the placebo.
- However, 10 MACEs were observed in the anti-IL12/23 group (1150 P-Y) compared with 1 in the placebo group (652 P-Y), with 0.01 –0.00 to 0.02 event/P-Y risk difference, which is not statistically significant.
- This trend was not observed in the anti-IL23 group.
- No significant difference was observed in CHF incidence in patients receiving biological agents in comparison to placebo.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our MA, which is focused on the placebo-controlled phase of RCTs, did not reveal any significant change in the short-term risk of MACEs or CHF in patients with PsA or psoriasis initiating an anti-TNF, anti-IL12/23, anti-IL23 or anti-IL17 agent in comparison to the placebo. Data from the long-term extension phases of these RCTs and from the long-term follow-up of patients with PsA and psoriasis included in biological therapy registries are required to further characterise the long-term impact of biological therapies on the risk of MACEs or CHF.

Reygaerts T et al., 2018 [16].

Effect of biologics on fatigue in psoriatic arthritis: a systematic literature review with meta-analysis

Fragestellung

to assess the effect of biological disease modifying antirheumatic drugs and apremilast on fatigue in psoriatic arthritis randomized controlled trials and to compare this effect with the effect in the same trials, on pain, through a systematic literature review and meta-analysis

Methodik

Population:

- Adults with PsA

Intervention/Komparator:

- bDMARD or apremilast with or without a conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug (csDMARD) against placebo with or without the same csDMARD

Endpunkte:

- Fatigue, pain

Recherche/Suchzeitraum:

- up to January 2017 in PubMed, EMBASE and Cochrane databases

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 randomised controlled trials (2341 PsA patients): adalimumab (n = 2), certolizumab pegol (n = 1), secukinumab (n = 2), ustekinumab (n = 1) and apremilast (n = 1), compared to placebo

Charakteristika der Population:

Table 1
Studies and baseline characteristics.

Characteristics	Genovese et al., 2007 [23] M02-570	Gladman et al., 2007 [24] ADEPT	Gladman et al., 2015 [26] RAPID-PSA	Gossec et al., 2015 [27,28] FUTURE2	Strand et al., 2016 [29] FUTURE1	Ritchlin et al., 2014 [30] PSUMMIT2	Strand et al., 2013 [25]
Study drug	Adalimumab	Adalimumab	Certolizumab Pegol	Secukinumab	Secukinumab	Ustekinumab	Apremilast
Study drug dose, mg	40	40	200, 400	75, 150, 300	75, 150	45, 90	20, 40
Number of patients	100	313	409	397	606	312	204
Age, mean ± SD, years	49.1 ± 11.3	48.9 ± 11.1	47.5 ± 11.1	48.0 ± 12.5	49.0 ± 11.2	48.3 ± 13.0	50.6 ± NR
Women (%)	46 (46)	139 (55.3)	226 (55.3)	205 (51.6)	330 (54.5)	164 (52.6)	97 (47.5)
Disease duration, mean ± SD, years	7.4 ± 7.0	9.5 ± 8.7	8.5 ± 7.7	NR	NR	5.1 ± 7.3	7.8 ± NR
SJC, mean ± SD	18.3 ± 12.1	14.3 ± 11.1	10.6 ± 7.6	11.5 ± 10.7	13.4 ± 13.1	11.3 ± 8.2	9.5 ± NR
HAQ-DI score, mean ± SD	0.9 ± 0.7	1.0 ± 0.7	1.3 ± 0.7	1.2 ± 0.7	1.2 ± 0.6	1.3 ± 0.7	1.1 ± NR
PASI score, mean ± SD	NR	7.9 ± 7.2	7.4 ± NR	13.0 ± 8.3	13.8 ± 11.6	8.4 ± 8.5	NR
MTX users (%)	47 (47)	158 (63.6)	260 (63.6)	185 (46.6)	368 (60.7)	155 (49.7)	89 (43.6)
Baseline Fatigue, mean ± SD	32.8 ± 12.3	30.8 ± 12.2	6.1 ± 2.0 ^a	28.6 ± 11.6	28.1 ± 11.1	26.2 ± 13.0	29.6 ± 11.8
Baseline Pain VAS (0–100), mean ± SD	46.1 ± 23.5	49.9 ± 21.7	60.3 ± 22.0	57.2 ± 22.1	55.8 ± 21.1	NR	57.5 ± 22.6

SD: Standard deviation of placebo group; SJC: Swollen Joint Count (range: 0–68); n: number; mg–milligram; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index (range: 0–3); PASI: Psoriasis Area Severity Index (range: 0–72); MTX: Methotrexate; NR: not reported. All results are weighted means with SD of the placebo group.

^a VAS: Visual Analog Scale (range: 0–10) was used. Other fatigue results are from Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) scores (range: 0–52).

Qualität der Studien:

- Jadad score for all studies: 4.7±0.7.

Studienergebnisse:

- In favour for biologics: The pooled standardized mean difference was, for fatigue –0.44 (95% confidence interval: –0.54, –0.35) and for pain, –0.62 (–0.73, –0.52).

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, this review confirmed a significant but small effect of biologics on fatigue at the group level. These results are important to take into account in particular in the context of shared decision-making. Future studies should focus on causal-ity of fatigue in PsA, and other treatment modalities should be explored.

Song GG et al., 2019 [21].

Comparison of the efficacy and safety of tofacitinib and apremilast in patients with active psoriatic arthritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

to assess the relative efficacy and safety of tofacitinib and apremilast at different doses in patients with active psoriatic arthritis.

Methodik

Population:

- active PsA patients

Intervention/Komparator:

- tofacitinib or apremilast with placebo

Endpunkte:

- ACR20 response, ACR50 response, ACR70 response, serious adverse events (SAEs), overall adverse events (AEs), and discontinuation because of AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE and EMBASE databases and the Cochrane Controlled Trials Register to identify available articles published prior to October 2018.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Eight randomized controlled trials including 3086 patients: ten pairwise comparisons including six direct comparisons of five interventions.

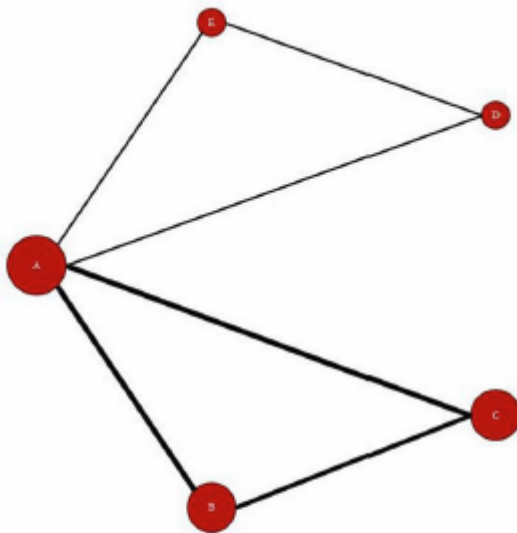


Fig. 1 Evidence network diagram of network meta-analysis comparisons. The width of each edge is proportional to the number of randomized controlled trials comparing each pair of treatments, and the size of each treatment node is proportional to the number of randomized participants (sample size), (A) placebo, (B) apremilast 20 mg, (C) apremilast 30 mg, (D) tofacitinib 5 mg, and (E) tofacitinib 10 mg

Charakteristika der Population:

Table 1 Characteristics of individual studies included in the meta-analysis and systematic review

Study, year	Patient number	Subjects	Doses, twice daily (n)	Follow-up time point for evaluation (wk)	Jadad score
Mease et al., 2017 [10]	316	DMARD-IR	Tofacitinib 5 mg (107), tofacitinib 10 mg (104), placebo (105)	12	4
Gladman et al., 2017 [11]	394	TNF-IR	Tofacitinib 5 mg (131), tofacitinib 10 mg (132), placebo (131)	12	4
Nash et al., 2018 [12]	219	DMARD-naive	Apremilast 30 mg (110), placebo (109)	16 ^a	3
Wells et al., 2018 [13]	527	DMARD-naive	Apremilast 20 mg (175), apremilast 30 mg (176), placebo (176)	16 ^a	3
Cutolo et al., 2016 [14]	484	DMARD/biologic-IR	Apremilast 20 mg (163), apremilast 30 mg (162), placebo (159)	16 ^a	4
Edwards et al., 2016 [15]	505	DMARD/biologic-IR	Apremilast 20 mg (169), 30 mg (167), placebo (169)	16 ^a	4
Kavanaugh et al., 2014 [16]	504	DMARD/TNF-IR	Apremilast 20 mg (168), apremilast 30 mg (168), placebo (168)	16 ^a	3
Schett et al., 2012 [17]	137	DMARD/biologic-IR	Apremilast 20 mg (69), placebo (68)	12 ^a	3

DMARD disease-modifying anti-rheumatic drug, *IR* incomplete response, *TNF* tumor necrosis factor

^a24 wk for safety

Qualität der Studien:

- The Jadad scores of the studies ranged from 3 to 4, indicating a high study quality overall

Studienergebnisse:

- Bayesian network meta-analysis
 - All the interventions achieved a significant American College of Rheumatology 20 response compared with placebo.
 - Tofacitinib 10 mg and apremilast 30 mg were among the most effective treatments for active psoriatic arthritis, followed by tofacitinib 5 mg, and apremilast 20 mg.
 - The ranking probability based on the surface under the cumulative ranking curve (SUCRA) indicated that tofacitinib 10 mg had the highest probability of being the best treatment in terms of the American College of Rheumatology 20 response rate (SUCRA = 0.785).
 - This was followed by apremilast 30 mg (SUCRA = 0.670), tofacitinib 5 mg (SUCRA = 0.596), apremilast 20 mg (SUCRA = 0.448), and placebo (SUCRA = 0.001).

Table 3 Rank probability of the efficacy of tofacitinib and apremilast

Efficacy outcome	Treatment	SUCRA
ACR20	Tofacitinib 10 mg	0.785
	Apremilast 30 mg	0.670
	Tofacitinib 5 mg	0.596
	Apremilast 20 mg	0.448
	Placebo	0.001
ACR50	Apremilast 30 mg	0.719
	Tofacitinib 10 mg	0.683
	Tofacitinib 5 mg	0.654
	Apremilast 20 mg	0.436
	Placebo	0.008
ACR70	Apremilast 30 mg	0.805
	Tofacitinib 5 mg	0.613
	Apremilast 20 mg	0.567
	Tofacitinib 10 mg	0.476
	Placebo	0.039

ACR American College of Rheumatology, *SUCRA* surface under the cumulative ranking curve

- No significant differences in the incidence of serious adverse events after treatment with tofacitinib 10 mg, apremilast 30 mg, tofacitinib 5 mg, apremilast 20 mg, or placebo.

Anmerkung/Fazit der Autoren

We conducted a Bayesian network meta-analysis involving eight RCTs and found that tofacitinib 10 mg and apremilast 30 mg were the most efficacious interventions for patients with active PsA and that neither was associated with a significant risk of SAEs. We need long-term studies to determine the relative efficacy and safety of tofacitinib and apremilast in a large number of patients with active PsA.

Ruysen-Witrand A et al., 2020 [17].

Efficacy and safety of biologics in psoriatic arthritis: a systematic literature review and network meta- analysis

Fragestellung

To evaluate the comparative efficacy and safety of approved bDMARDs in patients with PsA.

Methodik

Population:

- patients with psoriatic arthritis (PsA)

Intervention/Komparator:

- abatacept, adalimumab, apremilast, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, ixekizumab, secukinumab, tofacitinib and ustekinumab, placebo

Endpunkte:

Efficacy end points:

- ACR response rates (ACR20, ACR50 and ACR70); defined as a minimum of 20%, 50% and 70% improvement from baseline in the ACR score
- PsARC response (defined as improvement from baseline in two of four criteria, one of which must be joint count, without worsening in any measure) and PASI response rates (PASI50, PASI75, PASI90 and PASI100, defined as 50%, 75%, 90% and 100% reduction from baseline in PASI score)

Safety end points were evaluated at study end point in the overall population of bDMARD- naïve and bDMARD- experienced patients and included:

- at least one TEAE;
- at least one SAE;
- at least one adverse event leading to discontinuation (DAE) and
- all- cause discontinuation (ie, withdrawal for any reason, including withdrawals from treatment due to lack of efficacy or DAE)

Recherche/Suchzeitraum:

- from 1990 to July 2018) of various databases as well as a review of grey literature.
- The following databases were searched via OVID: EMBASE, MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials and Evidence- Based Medicine Reviews.

Qualitätsbewertung der Studien:

- The validity of each study was assessed using the risk of bias instrument, which is endorsed by the Cochrane Collaboration.
- In addition to the Cochrane risk of bias assessment, the quality of more recent publications identified in updated searches was assessed using the UK National Institute for Health and Care Excellence (NICE) methodology checklist.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Of the 50 studies identified in the SLR, 25 were eligible for inclusion in the NMA of the full population (ie, sensitivity analysis and safety analyses) and 22 of these were eligible for inclusion in the base- case NMA of the bDMARD- naïve population.

Charakteristika der Population:

- bDMARD- naïve patients with Psa in terms of american college of rheumatology (acr) criteria, Psoriatic arthritis response criteria (Psarc) and Psoriasis area and severity index (Pasi)

Qualität der Studien:

- the overall quality of the data from the trials included in the NMAs was generally good in terms of randomisation, blinding and intent- to- treat analyses.

Studienergebnisse:

- ACR responses
 - The ACR network for the bDMARD- naïve population included 22 studies and 16 treatment regimens.
 - The ACR network diagram is shown in figure 2A, with lines weighted according to the number of studies included in the respective comparison. With the exception of the two abatacept regimens, all treatments had a statistically greater chance of achieving any ACR score (ACR20, ACR50, ACR70) than placebo (figure 2B). Infliximab was the most effective agent, followed by golimumab and etanercept; these agents were statistically superior to most other treatments, although golimumab and etanercept were not superior to ixekizumab 80 mg every 2 weeks (Q2W).
 - Ixekizumab 80 mg Q2W was statistically superior to abatacept subcutaneous (SC), apremilast and both ustekinumab schedules. Ixekizumab 80 mg Q4W was statistically superior to abatacept SC, apremilast and
 - ustekinumab 90 mg Q12W. Both schedules of ixekizumab did not significantly differentiate from abatacept intravenous, adalimumab, certolizumab pegol, secukinumab and tofacitinib.

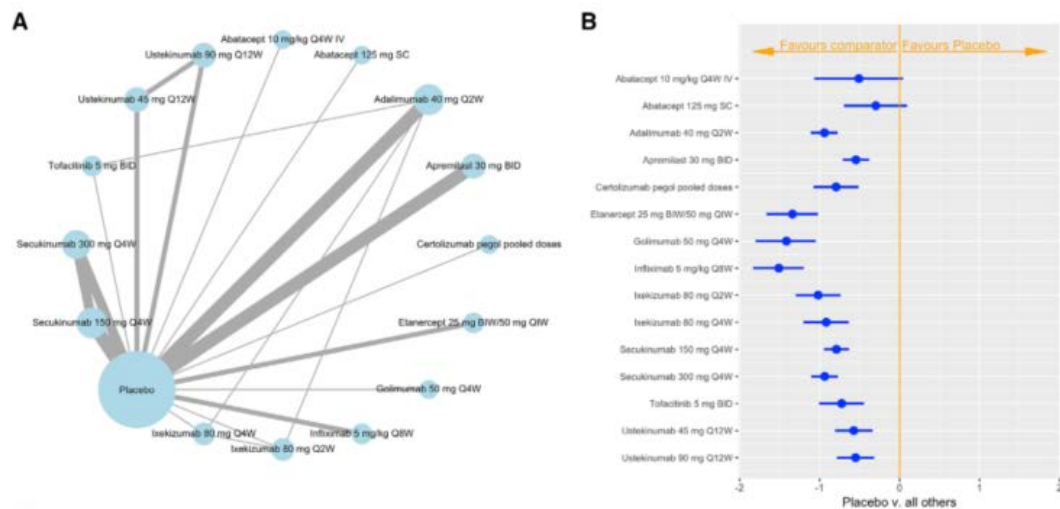


Figure 2 Network diagram (A) and forest plot of treatment differences on the standard normal scale (B) for ACR response at weeks 12–16 among bDMARD-naïve patients with active PsA (placebo as the reference). In the network diagram, line thickness is weighted according to the number of studies included in the respective comparison between treatment regimens or between drug and placebo (indicated by each line connecting circles). Circle size is weighted according to the total number of studies with the treatment regimen or placebo. ACR, American College of Rheumatology; bDMARD, biologic disease-modifying antirheumatic drug; BID, two times per day; BIW, twice weekly; IV, intravenously; PsA, psoriatic arthritis; QxW, every x weeks; SC, subcutaneously.

- PsARC response
 - The PsARC network for the bDMARD- naïve population included 13 studies and 12 treatment regimens, the most frequently studied agent being adalimumab (figure 3A). All treatments had a statistically greater chance of achieving a PsARC response than placebo (figure 3B).
 - The best performing treatments were golimumab, infliximab and etanercept, which were statistically superior to most other agents, including both regimens of ixekizumab. Ixekizumab 80 mg Q2W was statistically superior to tofacitinib. There were no other statistically significant differences between ixekizumab and adalimumab, apremilast, certolizumab pegol and secukinumab.
 - An additional forest plot with ixekizumab 80 mg Q4W as the active reference is provided in online supplementary figure 2.
- PASI response
 - The PASI network for the bDMARD- naïve population included 17 studies and 14 treatment regimens, the most frequently studied agents being adalimumab, apremilast and secukinumab (figure 4A).
 - With the exception of abatacept and etanercept, all treatments had a statistically greater chance of achieving any PASI score (PASI50, PASI75, PASI90 and PASI100) than placebo (figure 4B).
 - The greatest benefit was observed for infliximab, but it was not superior to ixekizumab 80 mg Q2W and Q4W, respectively, which was the next best performing therapy.
 - The probability of ixekizumab 80 mg Q2W achieving PASI50, PASI75, PASI90 and PASI100 was 88.6%, 73.3%, 54.7% and 38.0%, respectively. Corresponding probabilities for ixekizumab 80 mg Q4W were 87.2%, 70.9%, 52.0% and 35.4%.

- Both schedules of ixekizumab were statistically superior to abatacept, adalimumab, apremilast, certolizumab pegol, etanercept, secukinumab 150 mg, tofacitinib and ustekinumab.
- Adverse events and discontinuation
 - Safety parameters evaluated in the overall population of bDMARD- naïve and bDMARD- experienced patients included TEAEs, SAEs, DAEs and discontinuation for any reason. The TEAE network included five studies and six treatments (both regimens of ixekizumab, adalimumab, certolizumab pegol, infliximab and placebo).
 - No treatment had a statistically higher or lower chance of a TEAE than placebo, and there were no statistically significant differences between any of the active therapies included in this assessment.
 - The SAE network was much larger, including 22 studies and 16 treatments, although the number of SAEs in each study was low, resulting in a high level of uncertainty regarding the estimated treatment effects.
 - No treatment had a statistically higher or lower chance of an SAE than placebo. Ixekizumab 80 mg Q2W had a statistically higher chance of an SAE than golimumab, but there were no other statistical differences between ixekizumab and other therapies.
- sensitivity analysis
 - A sensitivity analysis was conducted for the ACR and PASI networks using efficacy data at week 24 for the overall population of bDMARD- naïve and bDMARD experienced patients.
 - For both of these networks, results of the sensitivity analysis were generally similar to those of the base- case analyses.
 - The ACR responses included 17 studies and 16 treatments.
 - All treatments had a statistically higher chance of achieving any ACR responses than placebo, and the magnitude of benefit was the greatest for infliximab, followed by golimumab. Both regimens of ixekizumab were statistically superior to once- weekly abatacept 125 mg SC and ustekinumab 45 mg Q12W.
 - In addition, ixekizumab 80 mg Q4W was statistically better than ustekinumab 90 mg Q12W.
 - There were no statistically significant differences between ixekizumab and other treatments.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, results of this NMA confirm the efficacy and acceptable safety profile of bDMARDs, including ixekizumab, in patients with active PsA. The TNF- α inhibitors infliximab, golimumab and etanercept were the most effective agents for ACR and PsARC responses (ie, joint symptoms), although there were relatively few statistically significant differences between other treatments in these networks. With respect to PASI response (ie, skin symptoms), infliximab and ixekizumab were the best performing therapies. Although the base- case analyses comparing efficacy across three networks (ACR, PsARC and PASI) focused on bDMARD- naïve patients at 12–16 weeks, results of a sensitivity analysis in the overall mixed population of bDMARD- naïve and bDMARDexperienced patients at week 24 were generally similar and support the robustness of the base- case results. Ixekizumab generally performed well in all three networks, particularly for PASI response, for which only infliximab provided a

numerically greater magnitude of benefit in the bDMARD-naïve population. The results of this NMA are consistent with the recently completed H2H study comparing ixekizumab with adalimumab.

Kommentare zum Review

- Die für die NMA verwendete Methodik folgte den NICE-Richtlinien.
- Für die Hauptanalyse der klinischen Wirksamkeit konzentrierte sich die Bayes'sche NMA auf bDMARD-naive Patienten und wurde durchgeführt, um die relative Wirksamkeit von in Europa zugelassenen und nach ihren zugelassenen Dosierungsschemata (EU) verabreichten bDMARDs zu vergleichen.

Simons N et al., 2020 [18].

Biological DMARD efficacy in psoriatic arthritis: a systematic literature review and meta-analysis on articular, enthesitis, dactylitis, skin and functional outcomes

Fragestellung

Our purpose is to evaluate the respective efficacy of TNF inhibitors, IL12/23 inhibitors (ustekinumab), IL17 inhibitors (secukinumab, ixekizumab) and CTLA4Ig (abatacept) on articular, enthesitis, dactylitis, skin and functional outcomes in PsA.

Methodik

Population:

- Patients with psoriatic arthritis

Intervention/Komparator:

- one or more marketed bDMARDs versus placebo

Endpunkte:

- ACR20/50/70 and PASI75/90 response rates, enthesitis and dactylitis reduction rates and HAQ-DI mean reductions

Recherche/Suchzeitraum:

- The search was conducted on 15 March 2017 and updated on 5 February 2018.
- It was conducted through the MedLine, Cochrane and Embase databases
- Manual research was also conducted through the 2016 and 2017 ACR and EULAR Congress abstracts.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Risk of bias was evaluated using the Cochrane Collaboration's Assessment Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 17 RCTs were analysed (Two RCTs studied etanercept, 2 studied infliximab, 3 studied adalimumab, 2 studied golimumab, 1 studied certolizumab, 2 studied ustekinumab, 2 studied secukinumab, 2 studied ixekizumab and 1 studied abatacept)

Charakteristika der Population:

- 4303 patients (bDMARDs: n=2168; placebo: n=2135)
- The mean age at baseline ranged from 43.5 to 52.6 years.
- The percentage of female subjects ranged from 29 to 60%.
- The average duration of the disease ranged from 3.4 to 11.7 years.

Qualität der Studien:

- All of the studies were of good quality, as evaluated per the Cochrane Collaboration's Assessment Tool

Studienergebnisse:

- ACR20/50/70
 - Higher ACR20 response rates were shown for all bDMARDs in comparison to placebo, with RRs (95%CI) ranging from 3.21 (2.52, 4.08) for anti-TNF agents, 2.58 (2.04, 3.27) for anti-IL17 agents, 1.95 (1.52, 2.50) for ustekinumab to 1.77 (1.31, 2.39) for abatacept (Fig. 2).
 - The same trends were observed for ACR50 response rates, with RRs (95%CI) ranging from 6.47 (4.57, 9.17) for anti-TNF agents, 4.22 (2.83, 6.28) for anti-IL17 agents, 2.78 (1.81, 4.27) for ustekinumab to 1.56 (0.99, 2.46) for abatacept (not statistically significant) (Suppl. Fig. 2),
 - ACR70 response rates, with RRs (95%CI) of 8.89 (5.98, 13.21) for anti-TNF agents, 8.84 (3.65, 21.39) for anti-IL17 agents, 3.90 (1.81, 8.39) for ustekinumab and 1.56 (0.82, 2.96) for abatacept (not statistically significant)
- PASI75/90
 - Higher PASI75 response rates were shown for most bDMARDs in comparison to placebo, with RRs (CI95%) ranging from 8.51 (4.56, 15.90) for anti-TNF agents, 5.14 (3.16, 8.36) for anti-IL17 agents, 6.36 (3.49, 11.60) for ustekinumab to 1.62 (0.89, 2.96) for abatacept (not statistically significant) (Fig. 5).
 - PASI90 response rates followed the same trends, with RRs (95%CI) ranging from 8.76 (3.84, 20.01) for anti-TNF agents, 4.95 (2.85, 8.61) for anti-IL17 agents to 11.57 (5.46, 24.52) for ustekinumab (no data available for abatacept)
- HAQ-DI
 - Higher HAQ-DI reductions were shown for most bDMARDs compared to placebo, with mean differences (95%CI) of -0.31 (-0.42, -0.20) for anti-TNF agents, -0.26 (-0.33, -0.20) for anti-IL17 agents and -0.13 (-0.25, -0.01) for abatacept (no data available for ustekinumab)

Anmerkung/Fazit der Autoren

All bDMARDs showed higher ACR20 response rates and better HAQ-DI mean reduction compared to placebo.

This meta-analysis highlights the variability of bDMARD efficacy on ACR50/70, PASI75/90 and enthesitis or dactylitis response rates. Head-to-head studies are needed to draw definitive conclusions on potential efficacy-related differences between bDMARDs in PsA.

3.4 Leitlinien

Gossec L et al., 2016 [11].

European League Against Rheumatism (EULAR)

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

Leitlinienorganisation/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; Task Force: 34 persons from 14 European countries: 27 rheumatologists, 3 people affected with PsA, 2 health professionals, 1 dermatologist and 1 rheumatologist)
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; Systematic literature search: 2010 -06/2014 + 01/2015 siehe Ramiro et al. 2016 [21]), Suchzeitraum vor 2010 (LL-Version 2012): Ash et al. 2012 [2])
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; After the final meeting, an anonymised email-based voting on the level of agreement was performed, using a 0–10 scale with a vote of 0 meaning total disagreement with a particular recommendation and 10 meaning total agreement with it. The means and SDs of scores from the whole group were calculated. The Task Force members were provided with the category of evidence and grade of recommendation for each item
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; Each recommendation from 2012 as well as those that were newly developed based on the SR were discussed in detail and, where necessary, modified until acceptable to the Task Force; at each step, a 67% majority was required for approval or rejection of a particular recommendation. If a clear-cut approval or rejection was not obtained, the wording was amended until it met the predetermined level of approval
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

LoE

- Oxford Levels of Evidence

GoR:

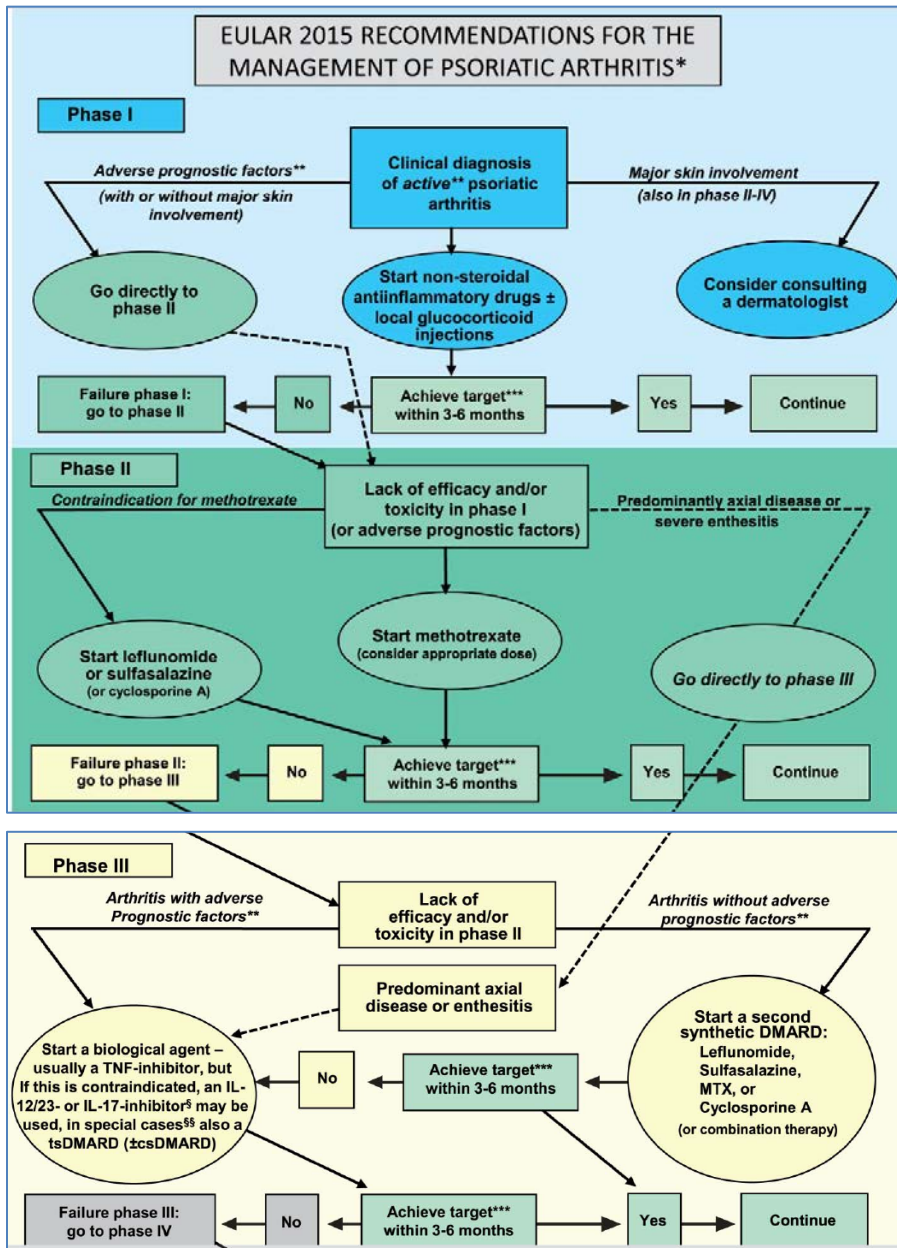
- verwendetes System nicht beschrieben, Empfehlungen wurden mit A bis C klassifiziert

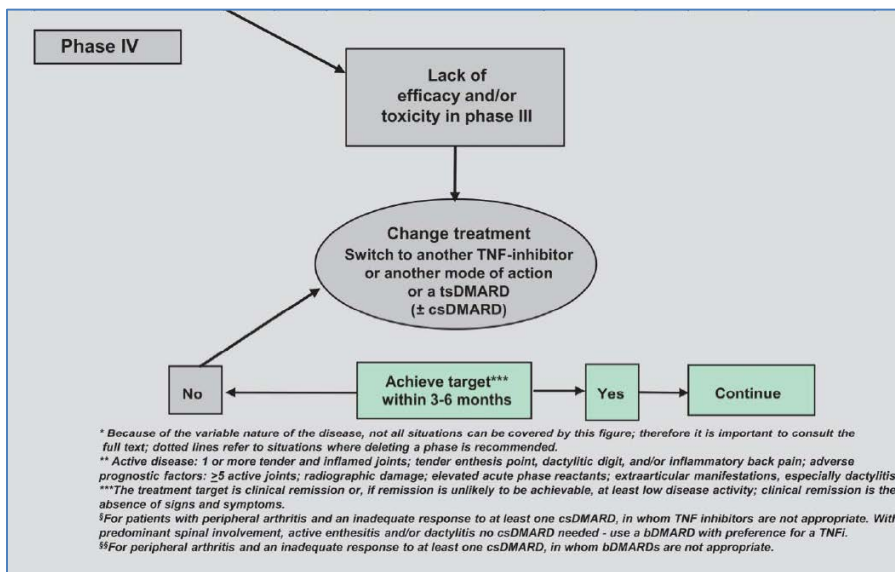
Sonstige methodische Hinweise

- Keine eindeutige Zuordnung der zugrundeliegenden Evidenz zu den Empfehlungen

Empfehlungen

- Treatment should be aimed at reaching the target of remission or, alternatively, minimal/low disease activity, by regular monitoring and appropriate adjustment of therapy (1b; A)
- In patients with PsA, NSAIDs may be used to relieve musculoskeletal signs and symptoms (1b; A)
- In patients with peripheral arthritis, particularly in those with many swollen joints, structural damage in the presence of inflammation, high ESR/CRP and/or clinically relevant extra-articular manifestations^a, csDMARDs should be considered^b at an early stage^a, with methotrexate preferred in those with relevant skin involvement^b (a: 3; B/ b:1b; B)
- Local injections of glucocorticoids should be considered as adjunctive therapy in PsA^a; systemic glucocorticoids may be used with caution at the lowest effective dose^b (a: 3b; C/ b: 4; C)
- In patients with peripheral arthritis and an inadequate response to at least one csDMARD, therapy with a bDMARD, usually a TNF inhibitor, should be commenced. (1b; B)
- In patients with peripheral arthritis and an inadequate response to at least one csDMARD, in whom TNF inhibitors are not appropriate, bDMARD targeting IL12/23 or IL 17 pathways may be considered. (1b; B)
- In patients with peripheral arthritis and an inadequate response to at least one csDMARD, in whom bDMARDs are not appropriate, a targeted synthetic DMARD such as a PDE4-inhibitor may be considered. (1b; B)
- In patients with active enthesitis and/or dactylitis and insufficient response to NSAIDs or local glucocorticoid injections, therapy with a bDMARD should be considered, which according to current practice is a TNF inhibitor. (1b; B)
- In patients with predominantly axial disease that is active and has insufficient response to NSAIDs, therapy with a bDMARD should be considered, which according to current practice is a TNF inhibitor. (1b; B)
- In patients who fail to respond adequately to a bDMARD, switching to another bDMARD should be considered, including switching between TNF inhibitors. (1b; B)





Coates LC et al., 2016 [2].

Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA)

Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 treatment recommendations for psoriatic arthritis

Leitlinienorganisation/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; systematic literature review of the PsA treatment literature was conducted: Coates et al., 2014 [4]; further literature update and review of abstracts presented at the annual meetings of the American College of Rheumatology (November 2014) and the American Academy of Dermatology (March 2015).
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren unklar; recommendations were critically reviewed and edited via in-person discussion and online survey.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; the Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach was applied
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.
- GRAPPA rheumatologists, dermatologists, and PsA patients drafted recommendations

Sonstige methodische Hinweise

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

Empfehlungen

Peripheral Arthritis

- Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are conditionally recommended for use in peripheral arthritis to improve symptoms of the disease, but with caution due to their potential adverse effects.
- Corticosteroids are conditionally recommended for peripheral arthritis, to be administered either systemically or intraarticularly, at the smallest dosages required for efficacy (usually ,7.5 mg/day) and for short periods, to minimize adverse effects, including psoriasis flare, after withdrawal of the treatment.
- In DMARD-naïve patients, both DMARDs (MTX, leflunomide, and SSZ; cyclosporine is not recommended due to scant evidence of its efficacy and its toxicity profile) and TNFi are strongly recommended for treatment.
- In many instances, DMARDs may be used first, but consideration should be given to early escalation of therapy, particularly in patients with poor prognostic factors (e.g., increased levels of inflammatory markers, high counts of joints with active disease). Despite the lack of evidence from randomized controlled trials (RCTs), DMARDs are recommended based on data from observational studies, their low costs and universal access, and the lack of evidence that a short time delay in the introduction of more effective therapies would impact long-term function and quality of life.
- no definitive evidence to date on the benefit of concomitant DMARDs with biologic therapies. In the TNFi RCTs, similar efficacy results were commonly seen with or without MTX. However, registry data suggest that effect of the monoclonal antibodies, particularly infliximab, persists longer with concomitant DMARD treatment.
- no definitive evidence to date on the benefit of concomitant DMARDs with biologic therapies. In the TNFi RCTs, similar efficacy results were commonly seen with or without MTX. However, registry data suggest that effect of the monoclonal antibodies, particularly infliximab, persists longer with concomitant DMARD treatment (13).

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

Axial disease.

- The treatment recommendations for axial disease are derived from diagnostic criteria, screening, monitoring, and response to therapy in ankylosing spondylitis (AS) since these data are not available for axial PsA. For patients with axial symptoms that have not responded to NSAIDs, physiotherapy, and sacroiliac joint injections (when appropriate), initiation of TNFi is recommended;
- DMARDs are not effective for treatment of diseases in this domain. There is no available evidence on the efficacy of SSZ in axial disease within AS or PsA (29). NSAIDs are conditionally recommended, usually as an adjunct to further therapy, for patients with an inadequate response to TNFi.

- Formal published data on switching agents for axial disease are not available but observational data support switching as in the other domains, leading to a conditional recommendation in the case of inadequate response to TNFi treatment. Clinical trial data showing efficacy of secukinumab (phase III trial) (30) and ustekinumab (openlabel proof-of-concept trial with 20 patients) (31) in AS have been published, but these agents are currently not approved for AS or axial PsA.

29. Chen J, Lin S, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;11:CD004800.

30. Baeten D, Baraliakos X, Braun J, Sieper J, Emery P, van der Heijde D, et al. Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013;382:1705–13.

31. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, Puig L, Rahman P, Ritchlin C, et al, on behalf of the PSUMMIT 1 Study Group. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet* 2013;382:780–9.

Enthesitis.

- NSAIDs are the first-line agents for treatment of enthesitis, based on expert opinion; however data from RCTs are lacking (32). Physiotherapy is also often prescribed, although formal studies of efficacy have not been published. In one study with defined enthesitis end points and placebo controls, SSZ was not effective (33), and no published data support the efficacy of other DMARDs in placebo-controlled studies (15,32). There is high-quality evidence of the effectiveness of TNFi and ustekinumab (15). Data on the efficacy of PDE-4i (34) and secukinumab (35) for enthesitis in PsA are published in abstract form only. Formal data on treatment switching are not available.

15. Orbai AM, Weitz J, Siegel EL, Siebert S, Savage LJ, Aydin SZ, et al, the GRAPPA Enthesitis Working Group. Systematic review of treatment effectiveness and outcome measures for enthesitis in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2014;41:2290–4.

32. Sakkas LI, Alexiou I, Simopoulou T, Vlychou M. Enthesitis in psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2013;43:325–34.

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

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

Dactylitis.

- In contrast to enthesitis, DMARDs were recommended as first-line treatment of dactylitis, based on limited studies for this indication. Corticosteroid injections should also be considered, although no formal studies of this intervention have been published.
- There are efficacy data for biologic agents (TNFi or ustekinumab), but data on treatment switching are not available. Published abstracts show efficacy of both PDE-4i (34) and secukinumab (35) in dactylitis, but again, data on switching agents are not available.

34. Gladman DD, Mease PJ, Kavanaugh A, Adebajo AO, Gomez- Reino JJ, Wollenhaupt J, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, is associated with long-term (52-week) improvements in enthesitis and dactylitis in patients with psoriatic arthritis: pooled results from three phase 3, randomized, controlled trials [abstract]. *Arthritis Rheum* 2013;65 Suppl:S347.

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

Skin disease

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

Nail disease.

- Recommendations for the treatment of nail disease in PsA rely on data from studies in skin psoriasis; there are relatively few studies, some of which had methodologic issues affecting their interpretation (11,18). The best data were obtained in studies of biologic agents, particularly TNFi, and these agents would certainly be recommended for PsA patients with moderate-to-severe nail involvement. High-quality data on alternative biologic treatments, including ustekinumab and IL-17 inhibitors, have also been published (36,37), and these agents could be considered alternative biologic therapies to TNFi.
- Efficacy of PDE-4i in the treatment of nail disease in psoriasis has been reported in multiple abstracts describing RCTs (38,39), but no published article was available at the time of the literature review.

11. Cassell S, Kavanaugh AF. Therapies for psoriatic nail disease: a systematic review. *J Rheumatol* 2006;33:1452–6.

18. Armstrong AW, Tuong W, Love TJ, Carneiro S, Grynszpan R, Lee SS, et al. Treatments for nail psoriasis: a systematic review by the GRAPPA Nail Psoriasis Work Group. *J Rheumatol* 2014; 41:2306–14.

36. Rich P, Bourcier M, Sofen H, Fakharzadeh S, Wasfi Y, Wang Y, et al. Ustekinumab improves nail disease in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from PHOENIX 1. *Br J Dermatol* 2014;170:398–407.

37. Paul C, Reich K, Gottlieb AB, Mrowietz U, Philipp S, Nakayama J, et al. Secukinumab improves hand, foot and nail lesions in moderate-to-severe plaque psoriasis: subanalysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled, regimen-finding phase 2 trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28:1670–5.

38. Gooderham M, Crowley J, Wasel N, Weisman J, Tyrings S, Hu CC, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with nail, scalp and palmoplantar psoriasis: 52-week results from the ESTEEM 2 study [abstract]. *J Invest Dermatol* 2015;135:S31.

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

Spanish Society of Rheumatology, 2018 [23].

Spanish Society of Rheumatology (SER)

Clinical practice guideline for the treatment of patients with axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis; Update 2015

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Provide guidance to rheumatologists on treatment recommendations based on the available scientific evidence; specifically, therapeutic interventions for the management of adult patients suffering from axSpA and PsA. In those situations, where sufficient evidence is lacking, recommendations are based on the consensus of the members who participated in the guideline development group.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; A multi-disciplinary work group was set up consisting of professionals involved in medical care, technical experts from the Research Unit (RU) of SER, and patient representatives. All participants are mentioned in the authorship and collaborations subsection.
- 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;

- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Sonstige methodische Hinweise

- Updating the former Espoguía was deemed necessary due to the time elapsed since its last publication and because of new findings and advances. The former guideline have been partially updated and are hereby replaced with the new CPG. Delimitation in the scope and objectives of the CPG was consensually determined, drawing upon the clinical experience and information provided by the participating health professionals.
- A literature search was carried out using the MEDLINE database (via PubMed), EMBASE (Elsevier), the Cochrane Library (Wiley Online Library), and Cinahl (EBSCOhost) □revision was completed in 2016.
- subsequently panelists identified some studies which had been published in 2017 and were included in the evidence corpus.
- A critical reading of the studies was conducted using the critical SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) reading templates, and their internal and external validity measures were assessed. From the selected studies, the most significant data referring to methodology, outcomes, and quality were extracted and entered in evidence tables.
- The level of scientific evidence was evaluated using a modified version of the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM) system.
- After the considered review, recommendations were formulated. These formulations were based on the 'formal evaluation' or 'reasoned judgement' after previously summarizing the best available evidence for each clinical question. The strength of each recommendation was evaluated using a modified version of CEBM. Recommendations that proved controversial or that lacked sufficient evidence were submitted to the development group consensus.

Empfehlungen

Treatment of Psoriatic Arthritis (PsA)

2017	Early pharmacological intervention with conventional synthetic DMARDs (csDMARDs) is recommended in patients with PsA, chiefly in those with bad basal prognosis factors, to improve signs and symptoms, functional capacity and quality of life (Grade D recommendation).
2017	Biologic monotherapies have proven more effective than csDMARDs or a placebo in treating patients with psoriatic arthritis in its different manifestations: peripheral, axial, enthesitis, dactylitis, and uveitis (Grade D recommendation).
2017	Use of biological therapy is recommended for patients with peripheral PsA refractory to at least one csDMARD (Grade A recommendation).
2017	Patients with predominantly ax-PsA refractory to NSAIDs, use of biological therapy (i-TNF or anti-IL17A) is recommended (Grade D recommendation).
	Traditional csDMARDs (methotrexate, leflunomide, sulfasalazine) are recommended as first line treatment for active peripheral psoriatic arthritis (Grade C recommendation).
	Among them, methotrexate is considered first choice treatment due to its effects on arthritis and psoriasis (Grade D recommendation).
	These drugs should not be used to treat symptoms of axial disease. There is no evidence supporting their use against enthesitis. There are questions about their effectiveness against dactylitis (Grade C recommendation).
2017	The use of Apremilast is recommended in treating peripheral arthritis after failure or intolerance to csDMARD, when it is deemed more convenient than BT given the patient profile (Grade C recommendation).
2017	The use of biological therapy or tsDMARD (Apremilast) is recommended in patients with PsA and enthesitis refractory to NSAID and local treatment (Grade C recommendation).
2017	The use of biological therapy or tsDMARD (Apremilast) is recommended in patients with PsA and dactylitis refractory to NSAID and local treatment with corticoid infiltrations (Grade C recommendation).
2017	Use of biological therapy is recommended in both monotherapy and combined with csDMARD, for all peripheral manifestations of PsA. Combined therapy with MTX may increase survival of the TNFi monoclonal drugs, particularly the chimeric ones (Grade C recommendation).
2017	Switching to another biological therapy albeit another i-TNF or a drug with a different action mechanism like i-IL12/23 or anti-IL17A or tsDMARD (Apremilast), is recommended in patients with peripheral PsA and an i-TNF failure (Grade B recommendation).
2017	CVD risk profile should be considered both in assessing and treating these patients (Grade D recommendation).
	It is recommended that dermatologists and rheumatologists work closely together in order to gain optimal control over the psoriatic disease (Grade D recommendation).
	This type of consultation is recommended whenever a multidisciplinary approach can be arranged at the health center of reference (Grade D recommendation).

Singh JA et al., 2019 [19].

American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation

Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation guideline for the treatment of psoriatic arthritis

Leitlinienorganisation/Fragestellung

To develop an evidence-based guideline for the pharmacologic and nonpharmacologic treatment of psoriatic arthritis (PsA), as a collaboration between the American College of Rheumatology (ACR) and the National Psoriasis Foundation (NPF).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; a voting panel, including rheumatologists, dermatologists, other health professionals, and patients, achieved consensus on the direction and the strength of the recommendations
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) methodology was used to rate the quality of the evidence & Cochrane risk of bias tool
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert; A Literature Review Team performed a systematic literature review (through November 15, 2016 & conducted updated searches on May 2, 2017 and again on March 8, 2018) to summarize evidence supporting the benefits and harms of available pharmacologic and non-pharmacologic therapies for PsA.
- Identification of critical outcomes in PsA and clinically relevant PICO (population/intervention/comparator/ outcomes) questions.

Recommendations for pharmacologic interventions

Active PsA in treatment-naive patients:

Note: All recommendations for treatment-naive patients with active PsA are conditional based on low- to very-low quality evidence.



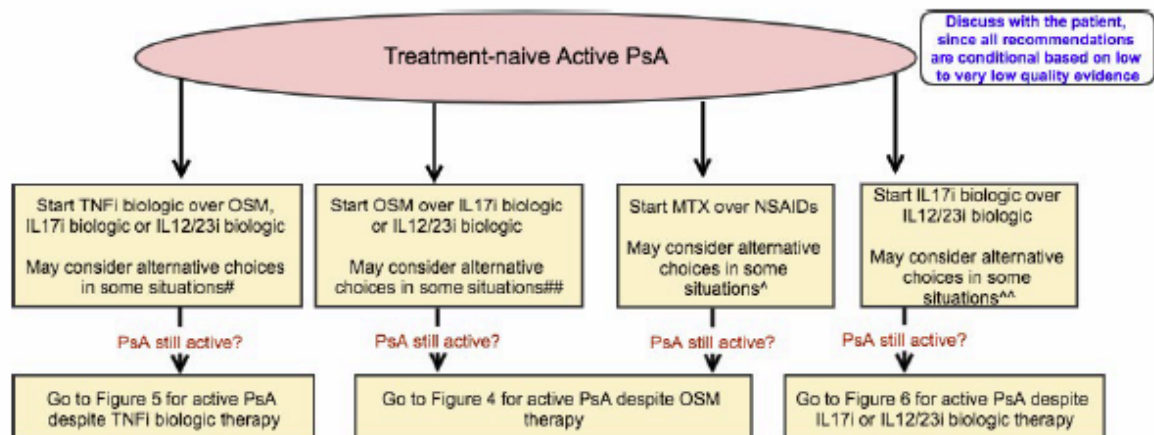
	Level of evidence (evidence [refs.] reviewed)†
In OSM- and other treatment-naïve patients with active PsA,	
1. Treat with a TNFi biologic over an OSM (MTX, SSZ, LEF, CSA, or APR) (PICO 10a–e) Conditional recommendation based on low-quality evidence; may consider an OSM if the patient does not have severe PsA‡ does not have severe psoriasis,§ prefers oral therapy, has concern over starting a biologic as the first therapy, or has contraindications to TNFi biologics, including congestive heart failure, previous serious infections, recurrent infections, or demyelinating disease.	Low (53–66)
2. Treat with a TNFi biologic over an IL-17i biologic (PICO 14) Conditional recommendation based on very-low-quality evidence; may consider an IL-17i biologic if the patient has severe psoriasis or has contraindications to TNFi biologics, including congestive heart failure, previous serious infections, recurrent infections, or demyelinating disease.	Very low
3. Treat with a TNFi biologic over an IL-12/23i biologic (PICO 13) Conditional recommendation based on very-low-quality evidence; may consider an IL-12/23i biologic if the patient has severe psoriasis, prefers less frequent drug administration, or has contraindications to TNFi biologics, including congestive heart failure, previous serious infections, recurrent infections, or demyelinating disease.	Very low
4. Treat with an OSM over an IL-17i biologic (PICO 12) Conditional recommendation based on very-low-quality evidence; may consider an IL-17i biologic if the patient has severe psoriasis and/or severe PsA.	Very low
5. Treat with an OSM over an IL-12/23i biologic (PICO 11) Conditional recommendation based on very-low-quality evidence; may consider an IL-12/23i biologic if the patient has concomitant IBD and/or severe psoriasis and/or severe PsA or prefers less frequent drug administration.	Very low
6. Treat with MTX over NSAIDs (PICO 9) Conditional recommendation based on very-low-quality evidence; may consider NSAIDs before starting MTX in patients with less active disease, after careful consideration of cardiovascular risks and renal risks of NSAIDs.	Very low (67)
7. Treat with an IL-17i biologic over an IL-12/23i biologic (PICO 15) Conditional recommendation based on very-low-quality evidence; may consider an IL-12/23i biologic if the patient has concomitant IBD or prefers less frequent drug administration.	Very low

* Active psoriatic arthritis (PsA) is defined as disease causing symptoms at an unacceptably bothersome level as reported by the patient, and judged by the examining clinician to be *due to PsA* based on ≥ 1 of the following: swollen joints, tender joints, dactylitis, enthesitis, axial disease, active skin and/or nail involvement, and extraarticular inflammatory manifestations such as uveitis or inflammatory bowel disease (IBD). Oral small molecules (OSMs) are defined as methotrexate (MTX), sulfasalazine (SSZ), leflunomide (LEF), cyclosporine (CSA), or apremilast (APR) and *do not* include tofacitinib, which was handled separately since its efficacy/safety profile is much different from that of other OSMs listed above. OSM- and other treatment-naïve is defined as naïve to treatment with OSMs, tumor necrosis factor inhibitors (TNFi), interleukin-17 inhibitors (IL-17i), and IL-12/23i; patients may have received nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs), glucocorticoids, and/or other pharmacologic and nonpharmacologic interventions.

† When there were no published studies, we relied on the clinical experience of the panelists, which was designated very-low-quality evidence.

‡ Because there are currently no widely agreed-upon definitions of disease severity, PsA severity should be established by the health care provider and patient on a case-by-case basis. For the purposes of these recommendations, severity is considered a broader concept than disease activity in that it encompasses the level of disease activity at a given time point, as well as the presence of poor prognostic factors and long-term damage. Examples of severe PsA disease include the presence of ≥ 1 of the following: a poor prognostic factor (erosive disease, elevated levels of inflammation markers such as C-reactive protein or erythrocyte sedimentation rate attributable to PsA), long-term damage that interferes with function (e.g., joint deformities, vision loss), highly active disease that causes major impairment in quality of life (i.e., active psoriatic inflammatory disease at many sites [including dactylitis, enthesitis] or function-limiting inflammatory disease at few sites), and rapidly progressive disease.

§ Because there are currently no widely agreed-upon definitions of disease severity, psoriasis severity should be established by the health care provider and patient on a case-by-case basis. In clinical trials, severe psoriasis has been defined as a Psoriasis Area and Severity Index (PASI) score (25) of ≥ 12 and a body surface area score of ≥ 10 . In clinical practice, however, the PASI tool is not standardly utilized given its cumbersome nature. In 2007, the National Psoriasis Foundation published an expert consensus statement, which defined moderate-to-severe disease as a body surface area of $\geq 5\%$ (68). In cases in which the involvement is in critical areas, such as the face, hands or feet, nails, intertriginous areas, scalp, or where the burden of the disease causes significant disability or impairment of physical or mental functioning, the disease can be severe despite the lower amount of surface area of skin involved. The need to factor in the unique circumstances of the individual patient is of critical importance, but this threshold provides some guidance in the care of patients.



May consider alternatives (indicated in parentheses), if patient has severe psoriasis (IL17i or IL12/23i biologic); has contraindications to TNFI biologic including recurrent infections, congestive heart failure, or demyelinating disease (OSM, IL17i biologic, or IL12/23i biologic); prefers oral medications (OSM) or less frequent administrations (IL12/23i biologic); has concern over starting biologic as the first therapy (OSM); or does not have severe psoriasis or severe PsA (OSM).

May consider alternatives (indicated in parentheses), if patient has severe psoriasis or severe PsA (IL12/23i biologic or IL17i biologic); has concomitant active IBD (IL12/23i biologic); or prefers less frequent administrations (IL12/23i biologic).

^ May consider NSAIDs in patients with less active disease, after careful consideration of cardiovascular risks and renal risks of NSAIDs.

^^ May consider IL12/23i biologic if patient has concomitant IBD or desires less frequent drug administration.

The order of listing of various conditional recommendations or of different treatment choices within a conditional statement does not indicate any sequence in which treatment options would be chosen; each conditional statement stands on its own.

Figure 3. Recommendations for the treatment of patients with active psoriatic arthritis (PsA) who are treatment-naive (no exposure to oral small molecules [OSMs] or other treatments). All recommendations are conditional based on low- to very-low-quality evidence. A conditional recommendation means that the panel believed the desirable effects of following the recommendation probably outweigh the undesirable effects, so the course of action would apply to the majority of the patients, but some may not want to follow the recommendation. Because of this, conditional recommendations are preference sensitive and always warrant a shared decision-making approach. Due to the complexity of management of active PsA, not all clinical situations and choices could be depicted in this flow chart, and therefore we show only the key recommendations. For a complete list of recommendations, please refer to the Results section of the text. For the level of evidence supporting each recommendation, see Table 1 and the related section in the Results. This figure is derived from recommendations based on PICO (population/intervention/comparator/outcomes) questions that are based on the common clinical situations. Active PsA was defined as symptoms at an unacceptably bothersome level as reported by the patient, and judged by the examining health care provider to be due to PsA based on the presence of at least 1 of the following: actively inflamed joints, dactylitis, enthesitis, axial disease, active skin and/or nail involvement, and/or extraarticular manifestations such as uveitis or inflammatory bowel disease (IBD). TNFi = tumor necrosis factor inhibitor; IL-17i = interleukin-17 inhibitor; MTX = methotrexate; NSAIDs = nonsteroidal antiinflammatory drugs.



Active PsA despite treatment with an OSM

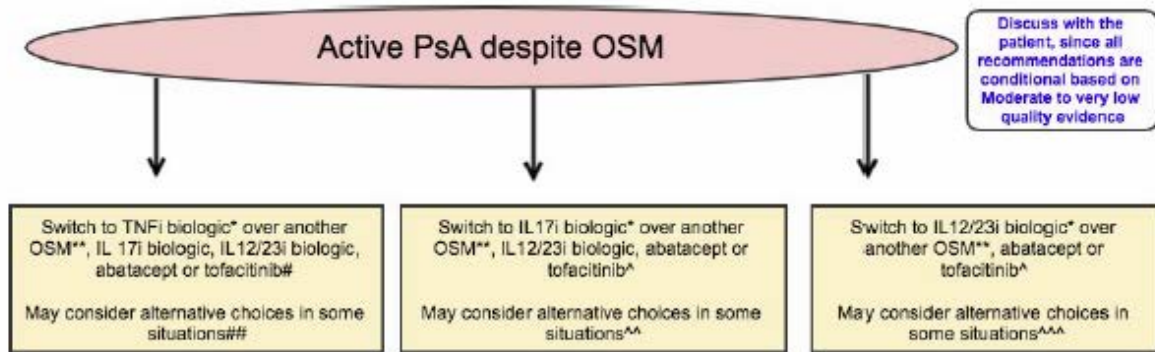
	Level of evidence (evidence [refs.] reviewed)†
In adult patients with active PsA despite treatment with an OSM,	
1. Switch to a TNFi biologic over a different OSM (PICO 23) Conditional recommendation based on moderate-quality evidence; may consider switching to a different OSM if the patient has contraindications to TNFi biologics, including congestive heart failure, previous serious infections, recurrent infections, or demyelinating disease, if the patient prefers an oral versus parenteral therapy, or in patients without evidence of severe PsA or severe psoriasis. ⁹	Moderate (62–66, 69–86)
2. Switch to a TNFi biologic over an IL-17i biologic (PICO 17) Conditional recommendation based on moderate-quality evidence; may consider an IL-17i if the patient has severe psoriasis and/or has contraindications to TNFi biologics, including congestive heart failure, previous serious infections, recurrent infections, or demyelinating disease, and/or a family history of demyelinating disease such as multiple sclerosis.	Moderate (62–66, 72–78, 87–97)
3. Switch to a TNFi biologic over an IL-12/23i biologic (PICO 16) Conditional recommendation based on moderate-quality evidence; may consider an IL-12/23i if the patient has severe psoriasis and/or contraindications to TNFi biologics, including congestive heart failure, previous serious infections, recurrent infections, or demyelinating disease, or prefers less frequent drug administration.	Moderate (62–66, 72–78, 97–102)
4. Switch to a TNFi biologic over abatacept (PICO 67) Conditional recommendation based on low-quality evidence; may consider abatacept if the patient has contraindications to TNFi biologics, including congestive heart failure, previous serious infections, recurrent infections, or demyelinating disease.	Low (62–66, 72–78, 103, 104)
5. Switch to a TNFi biologic over tofacitinib (PICO 76) Conditional recommendation based on low-quality evidence; may consider tofacitinib if the patient has contraindications to TNFi biologics, including congestive heart failure, previous serious infections, recurrent infections, or demyelinating disease, or prefers oral medication.	Low (62–66, 72–78, 105)
6. Switch to an IL-17i over a different OSM (PICO 25) Conditional recommendation based on low-quality evidence; may consider switching to a different OSM if the patient prefers an oral versus parenteral therapy or in patients without evidence of severe PsA or severe psoriasis.	Low (79–87, 89–95)
7. Switch to an IL-17i biologic over an IL-12/23i biologic (PICO 18) Conditional recommendation based on moderate-quality evidence; may consider an IL-12/23i biologic if the patient has concomitant IBD or prefers less frequent drug administration.	Moderate (87, 89–95, 98–100, 106, 107)
8. Switch to an IL-17i biologic over abatacept (PICO 69) Conditional recommendation based on low-quality evidence; may consider abatacept in patients with recurrent or serious infections.	Low (89–95, 103, 104)
9. Switch to an IL-17i biologic over tofacitinib (PICO 78) Conditional recommendation based on low-quality evidence; may consider tofacitinib if the patient prefers an oral therapy or has a history of recurrent <i>Candida</i> infections.	Low (89–95, 105)
10. Switch to an IL-12/23i biologic over a different OSM (PICO 24) Conditional recommendation based on low-quality evidence; may consider switching to a different OSM if the patient prefers an oral versus parenteral therapy or in patients without evidence of severe PsA or severe psoriasis.	Low (79–86, 98–100)
11. Switch to an IL-12/23i biologic over abatacept (PICO 68) Conditional recommendation based on low-quality evidence; may consider abatacept in patients with recurrent or serious infections.	Low (98–100, 103, 104)



	Level of evidence (evidence [refs.] reviewed)†
12. Switch to an IL-12/23i biologic over tofacitinib (PICO 77) Conditional recommendation based on low-quality evidence; may consider tofacitinib if the patient prefers an oral therapy.	Low (98–100, 105)
13. Add apremilast to current OSM therapy over switching to apremilast (PICO 22b) Conditional recommendation based on low-quality evidence; may consider switching to apremilast if the patient has intolerable side effects with the current OSM.	Low (83, 84, 108)
14. Switch to another OSM (except apremilast) over adding another OSM (except apremilast) to current treatment (PICO 22a) Conditional recommendation based on low-quality evidence; may consider adding another OSM (except apremilast) to current treatment if the patient has demonstrated partial response to the current OSM.	Low (83, 84, 108)
15. Switch to a TNFi biologic monotherapy over MTX and a TNFi biologic combination therapy (PICO 19) Conditional recommendation based on low-quality evidence; may consider MTX and TNFi biologic combination therapy if the patient has severe skin manifestations, has had a partial response to current MTX therapy, has concomitant uveitis (since uveitis may respond to MTX therapy), and if the current TNFi biologic is infliximab or adalimumab.	Low (109–111)
16. Switch to an IL-17i biologic monotherapy over MTX and an IL-17i biologic combination therapy (PICO 21) Conditional recommendation based on very-low-quality evidence; may consider MTX and an IL-17i biologic combination therapy if the patient has severe skin manifestations, has had a partial response to current MTX therapy, or has concomitant uveitis (since uveitis may respond to MTX therapy).	Very low
17. Switch to an IL-12/23i biologic monotherapy over MTX and an IL-12/23i biologic combination therapy (PICO 20) Conditional recommendation based on very-low-quality evidence; may consider MTX and an IL-12/23i biologic combination therapy if the patient has severe skin manifestations, has had a partial response to current MTX therapy, or has concomitant uveitis (since uveitis may respond to MTX therapy).	Very low

* Active psoriatic arthritis (PsA) is defined as disease causing symptoms at an unacceptably bothersome level as reported by the patient, and judged by the examining clinician to be *due to PsA* based on ≥ 1 of the following: swollen joints, tender joints, dactylitis, enthesitis, axial disease, active skin and/or nail involvement, and extraarticular inflammatory manifestations such as uveitis or inflammatory bowel disease (IBD). Oral small molecules (OSMs) are defined as methotrexate (MTX), sulfasalazine, leflunomide, cyclosporine, or apremilast and *do not* include tofacitinib, which was handled separately since its efficacy/safety profile is much different from that of other OSMs listed above. TNFi = tumor necrosis factor inhibitor; IL-17i = interleukin-17 inhibitor.

† When there were no published studies, we relied on the clinical experience of the panelists, which was designated very-low-quality evidence.
‡ Because there are currently no widely agreed-upon definitions of disease severity, PsA severity should be established by the health care provider and patient on a case-by-case basis. For the purposes of these recommendations, severity is considered a broader concept than disease activity in that it encompasses the level of disease activity at a given time point, as well as the presence of poor prognostic factors and long-term damage. Examples of severe PsA disease include the presence of ≥ 1 of the following: a poor prognostic factor (erosive disease, elevated levels of inflammation markers such as C-reactive protein or erythrocyte sedimentation rate attributable to PsA), long-term damage that interferes with function (e.g., joint deformities, vision loss), highly active disease that causes major impairment in quality of life (i.e., active psoriatic inflammatory disease at many sites [including dactylitis, enthesitis] or function-limiting inflammatory disease at few sites), and rapidly progressive disease.
§ Because there are currently no widely agreed-upon definitions of disease severity, psoriasis severity should be established by the health care provider and patient on a case-by-case basis. In clinical trials, severe psoriasis has been defined as a Psoriasis Area and Severity Index (PASI) score (25) of ≥ 12 and a body surface area score of ≥ 10 . In clinical practice, however, the PASI tool is not standardly utilized given its cumbersome nature. In 2007, the National Psoriasis Foundation published an expert consensus statement, which defined moderate-to-severe disease as a body surface area of $\geq 5\%$ (68). In cases in which the involvement is in critical areas, such as the face, hands or feet, nails, intertriginous areas, scalp, or where the burden of the disease causes significant disability or impairment of physical or mental functioning, the disease can be severe despite the lower amount of surface area of skin involved. The need to factor in the unique circumstances of the individual patient is of critical importance, but this threshold provides some guidance in the care of patients.



- * For each biologic, biologic monotherapy is conditionally recommended over biologic + MTX combination therapy.
- ** Add apremilast over switching to apremilast; Switch to another OSM (except apremilast) over adding another OSM
- # Please see Figure 5 for details and treatment options if patient has active PsA despite TNFi biologic.
- ^ please see Figure 6 for details and treatment options if patient has active PsA despite IL17i or IL12/23i biologic
- ## May consider alternatives (indicated in parentheses), if patient has severe psoriasis (IL17i or IL12/23i biologic); has contraindications to TNFi including recurrent infections, congestive heart failure, or demyelinating disease (OSM, IL17i biologic, IL12/23i biologic, abatacept or tofacitinib); prefers oral medications (OSM, tofacitinib) or less frequent administrations (IL12/23i biologic).
- ^^ May consider alternatives (indicated in parentheses), if patient has concomitant active IBD (IL12/23i biologic); absence of severe psoriasis or PsA (OSM); has recurrent serious infections (abatacept); has recurrent candida infections (tofacitinib); prefers oral medications (OSM, tofacitinib) or less frequent administrations (IL12/23i biologic).
- ^^^ May consider alternatives (indicated in parentheses), if patient has absence of severe psoriasis or severe PsA (OSM); has recurrent or serious infections (abatacept); prefers oral medications (OSM, tofacitinib).
- The order of listing of various conditional recommendations or of different treatment choices within a conditional statement does not indicate any sequence in which treatment options would be chosen; each conditional statement stands on its own.

Figure 4. Recommendations for the treatment of patients with active psoriatic arthritis (PsA) despite treatment with oral small molecules (OSMs). All recommendations are conditional based on low- to very-low-quality evidence. A conditional recommendation means that the panel believed the desirable effects of following the recommendation probably outweigh the undesirable effects, so the course of action would apply to the majority of the patients, but some may not want to follow the recommendation. Because of this, conditional recommendations are preference sensitive and always warrant a shared decision-making approach. Due to the complexity of management of active PsA, not all clinical situations and choices could be depicted in this flow chart, and therefore we show only the key recommendations. For a complete list of recommendations, please refer to the Results section of the text. For the level of evidence supporting each recommendation, see Table 2 and the related section in the Results. TNFi = tumor necrosis factor inhibitor; IL-17i = interleukin-17 inhibitor; MTX = methotrexate.

Active PsA despite treatment with a TNFi biologic agent as monotherapy or in combination therapy

	Level of evidence (evidence [refs.] reviewed)†
In adult patients with active PsA despite treatment with a TNFi biologic monotherapy.	
<p>1. Switch to a different TNFi biologic over switching to an IL-17i biologic (PICO 28) Conditional recommendation based on low-quality evidence; may consider an IL-17i if the patient had a primary TNFi biologic efficacy failure or a TNFi biologic-associated serious adverse event or severe psoriasis.‡</p>	Low (72, 73, 90–93, 95)
<p>2. Switch to a different TNFi biologic over switching to an IL-12/23i biologic (PICO 27) Conditional recommendation based on low-quality evidence; may consider an IL-12/23i if the patient had a primary TNFi biologic efficacy failure or a TNFi biologic-associated serious adverse effect or prefers less frequent drug administration.</p>	Low (72, 73, 99, 100)
<p>3. Switch to a different TNFi biologic over switching to abatacept (PICO 70) Conditional recommendation based on low-quality evidence; may consider abatacept if the patient had a primary TNFi biologic efficacy failure or TNFi biologic-associated serious adverse effect.</p>	Low (72, 73, 103, 104)
<p>4. Switch to a different TNFi biologic over switching to tofacitinib (PICO 73) Conditional recommendation based on low-quality evidence; may consider tofacitinib if the patient prefers an oral therapy or had a primary TNFi biologic efficacy failure or a TNFi biologic-associated serious adverse effect.</p>	Low (62–66, 72–78, 105)
<p>5. Switch to a different TNFi biologic (with or without MTX) over adding MTX to the same TNFi biologic monotherapy (PICO 26 and 26A) Conditional recommendation based on very-low-quality evidence; may consider adding MTX when patients have demonstrated partial response to the current TNFi biologic therapy, especially if the TNFi biologic is a monoclonal antibody.</p>	Very low
<p>6. Switch to an IL-17i biologic over switching to an IL-12/23i biologic (PICO 29) Conditional recommendation based on low-quality evidence; may consider an IL-12/23i if the patient has IBD or if the patient prefers less frequent drug administration.</p>	Low (90–93, 95, 99, 100)
<p>7. Switch to an IL-17i biologic over abatacept (PICO 72) Conditional recommendation based on low-quality evidence; may consider abatacept if the patient prefers IV dosing or in patients with recurrent or serious infections.</p>	Low (90–93, 95, 103, 104, 112)
<p>8. Switch to an IL-17i biologic over tofacitinib (PICO 75) Conditional recommendation based on low-quality evidence; may consider tofacitinib if the patient prefers an oral therapy or in patients with concomitant IBD or a history of recurrent <i>Candida</i> infections.</p>	Low (90–93, 105)
<p>9. Switch to an IL-12/23i biologic over abatacept (PICO 71) Conditional recommendation based on low-quality evidence; may consider abatacept if the patient prefers IV dosing or in patients with recurrent or serious infections.</p>	Low (99, 100, 103, 104)
<p>10. Switch to an IL-12/23i biologic over tofacitinib (PICO 74) Conditional recommendation based on low-quality evidence; may consider tofacitinib if the patient prefers an oral therapy.</p>	Low (98–100, 105)
<p>11. Switch to a different TNFi biologic monotherapy over switching to a different TNFi biologic and MTX combination therapy (PICO 30) Conditional recommendation based on very-low-quality evidence; may consider switching to a TNFi biologic and MTX combination therapy if the current TNFi biologic is infliximab.</p>	Very low
<p>12. Switch to an IL-17i biologic monotherapy over switching to an IL-17i biologic and MTX combination therapy (PICO 32) Conditional recommendation based on very-low-quality evidence; may consider switching to an IL-17i biologic and MTX combination therapy in patients with concomitant uveitis, as uveitis may respond to MTX therapy.</p>	Very low

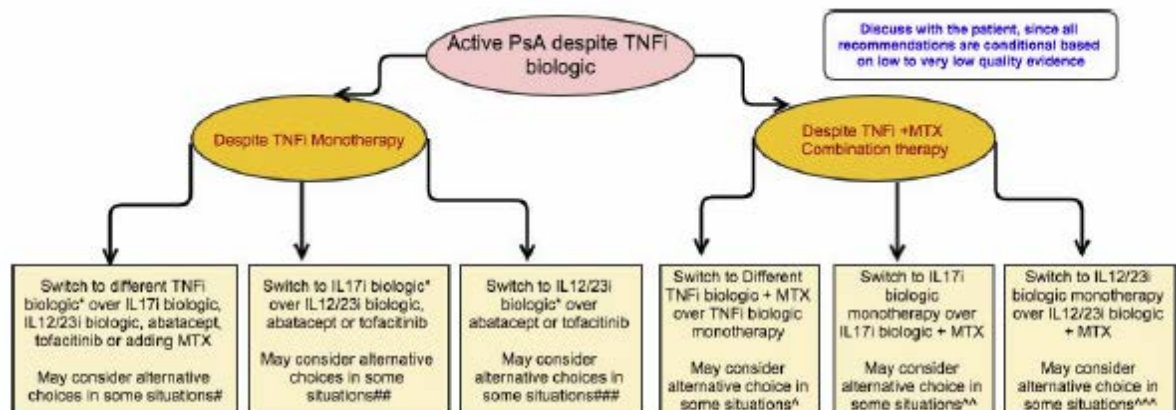


	Level of evidence (evidence [refs.] reviewed)†
13. Switch to an IL-12/23i biologic monotherapy over switching to an IL-12/23i biologic and MTX combination therapy (PICO 31) Conditional recommendation based on very-low-quality evidence; may consider switching to an IL-12/23i biologic and MTX combination therapy if the patient has severe psoriasis.	Very low
In adult patients with active PsA despite treatment with a TNFi biologic and MTX combination therapy.	
14. Switch to a different TNFi biologic + MTX over switching to a different TNFi biologic monotherapy (PICO 33) Conditional recommendation based on very-low-quality evidence; may consider switching to a different TNFi biologic monotherapy if the patient has demonstrated MTX-associated adverse events, prefers to receive fewer medications, or perceives MTX as a burden.	Very low
15. Switch to an IL-17i biologic monotherapy over an IL-17i biologic and MTX combination therapy (PICO 35) Conditional recommendation based on very-low-quality evidence; may consider switching to an IL-17i biologic and MTX combination therapy if the patient had had a partial response to the existing regimen or in patients with concomitant uveitis, as uveitis may respond to MTX therapy. Continuing MTX during the transition to an IL-17i biologic was discussed as potentially beneficial to allow the new therapy time to work.	Very low
16. Switch to IL-12/23i biologic monotherapy over IL-12/23i biologic and MTX combination therapy (PICO 34) Conditional recommendation based on very-low-quality evidence; may consider switching to an IL-12/23i biologic and MTX combination therapy if the patient had had a partial response to the existing regimen or in patients with concomitant uveitis, as uveitis may respond to MTX therapy. Continuing MTX during the transition to an IL-12/23i biologic was discussed as potentially beneficial to allow the new therapy time to work.	Very low

* Active psoriatic arthritis (PsA) is defined as disease causing symptoms at an unacceptably bothersome level as reported by the patient, and judged by the examining clinician to be *due to PsA* based on ≥ 1 of the following: swollen joints, tender joints, dactylitis, enthesitis, axial disease, active skin and/or nail involvement, and extraarticular inflammatory manifestations such as uveitis or inflammatory bowel disease (IBD). TNFi = tumor necrosis factor inhibitor; MTX = methotrexate; IL-17i = interleukin-17 inhibitor; IV = intravenous.

† When there were no published studies, we relied on the clinical experience of the panelists, which was designated very-low-quality evidence.

‡ Because there are currently no widely agreed-upon definitions of disease severity, psoriasis severity should be established by the health care provider and patient on a case-by-case basis. In clinical trials, severe psoriasis has been defined as a Psoriasis Area and Severity Index (PASI) score (25) of ≥ 12 and a body surface area score of ≥ 10 . In clinical practice, however, the PASI tool is not standardly utilized given its cumbersome nature. In 2007, the National Psoriasis Foundation published an expert consensus statement, which defined moderate-to-severe disease as a body surface area of $\geq 5\%$ (68). In cases in which the involvement is in critical areas, such as the face, hands or feet, nails, intertriginous areas, scalp, or where the burden of the disease causes significant disability or impairment of physical or mental functioning, the disease can be severe despite the lower amount of surface area of skin involved. The need to factor in the unique circumstances of the individual patient is of critical importance, but this threshold provides some guidance in the care of patients.



* For each biologic, biologic monotherapy is conditionally recommended over biologic + MTX combination therapy.

May consider alternatives, if patient has primary TNFi biologic efficacy failure (IL17i biologic, IL12/23i biologic, abatacept, tofacitinib); has TNFi biologic-associated serious adverse event (IL17i biologic, IL12/23i biologic, abatacept, tofacitinib); patients have demonstrated partial response to the current TNFi biologic therapy, especially if the TNFi biologic is a monoclonal antibody (adding MTX); prefers an oral therapy (tofacitinib); has severe psoriasis (IL17i); or prefers patient prefers less frequent drug administration (IL12/23i).

May consider alternatives (indicated in parentheses), if the patient has inflammatory bowel disease (IL12/23i biologic, tofacitinib); prefers IV dosing (abatacept); has recurrent or serious infections (abatacept); prefers an oral therapy (tofacitinib); a history of recurrent candida infections (tofacitinib); or prefers patient prefers less frequent drug administration (IL12/23i).

May consider alternatives (indicated in parentheses), if patient prefers IV dosing (abatacept); has had recurrent or serious infections (abatacept); or prefers oral therapy (tofacitinib).

^ May consider the alternative, TNFi biologic monotherapy, if patient has demonstrated MTX-associated adverse events, prefers fewer medications or perceives MTX as a burden.

^^ May consider the alternative, IL17i biologic + MTX, if patient had had a partial response to the existing regimen or in patients with concomitant uveitis, as uveitis may respond to MTX therapy. Continuing MTX during the transition to an IL17i biologic was discussed as potentially beneficial to allow the new therapy time to work.

^^^ May consider the alternative, IL12/23i biologic + MTX, if patient had had a partial response to the existing regimen or in patients with concomitant uveitis, as uveitis may respond to MTX therapy. Continuing MTX during the transition to an IL12/23i biologic was discussed as potentially beneficial to allow the new therapy time to work.

The order of listing of various conditional recommendations or of different treatment choices within a conditional statement does not indicate any sequence in which treatment options would be chosen; each conditional statement stands on its own.

Figure 5. Recommendations for the treatment of patients with active psoriatic arthritis (PsA) despite treatment with a tumor necrosis factor inhibitor (TNFi) as monotherapy or as combination therapy with methotrexate (MTX). All recommendations are conditional based on low- to very-low-quality evidence. A conditional recommendation means that the panel believed the desirable effects of following the recommendation probably outweigh the undesirable effects, so the course of action would apply to the majority of the patients, but some may not want to follow the recommendation. Because of this, conditional recommendations are preference sensitive and always warrant a shared decision-making approach. Due to the complexity of management of active PsA, not all clinical situations and choices could be depicted in this flow chart, and therefore we show only the key recommendations. For a complete list of recommendations, please refer to the Results section of the text. For the level of evidence supporting each recommendation, see Table 3 and the related section in the Results. IL-17i = interleukin-17 inhibitor; IV = intravenous.



Active PsA despite treatment with an IL-17i biologic agent as monotherapy / Active PsA despite treatment with an IL-12/ 23i biologic agent as monotherapy

	Level of evidencet
In adult patients with active PsA despite treatment with an IL-17i biologic monotherapy.	
1. Switch to a TNFi biologic over switching to an IL-12/23i biologic (PICO 39) Conditional recommendation based on very-low-quality-evidence; may consider switching to IL- 12/23i if the patient has contraindications to TNFi biologics, including congestive heart failure, previous serious infections, recurrent infections, or demyelinating disease, or prefers less frequent drug administration.	Very low
2. Switch to a TNFi biologic over switching to a different IL-17i biologic (PICO 42) Conditional recommendation based on very-low-quality evidence; may consider switching to a different IL-17i if the patient had had a secondary efficacy failure to current IL-17i, or severe psoriasis, or contraindications to TNFi biologics, including congestive heart failure, previous serious infections, recurrent infections, or demyelinating disease.	Very low
3. Switch to a TNFi biologic over adding MTX to an IL-17i biologic (PICO 41) Conditional recommendation based on very-low-quality evidence; may consider adding MTX to an IL-17i if the patient had had a partial response to the existing regimen or if the patient has contraindications to TNFi biologics, including congestive heart failure, previous serious infections, recurrent infections, or demyelinating disease.	Very low
4. Switch to an IL-12/23i biologic over switching to a different IL-17i biologic (PICO 43) Conditional recommendation based on very-low-quality evidence; may consider switching to a different IL-17i if the patient had had a secondary efficacy failure to current IL-17i or severe psoriasis,† or if the patient has contraindications to TNFi biologics, including congestive heart failure, previous serious infections, recurrent infections, or demyelinating disease.	Very low
5. Switch to an IL-12/23i biologic over adding MTX to an IL-17i biologic (PICO 40) Conditional recommendation based on very-low-quality evidence; may consider adding MTX to an IL-17i if the patient had had a partial response to the existing regimen.	Very low
In adult patients with active PsA despite treatment with an IL-12/23i biologic monotherapy.	
6. Switch to a TNFi biologic over switching to an IL-17i biologic (PICO 38) Conditional recommendation based on very-low-quality evidence; may consider an IL-17i if the patient has severe psoriasis or contraindications to TNFi biologics, including congestive heart failure, previous serious infections, recurrent infections, or demyelinating disease.	Very low
7. Switch to a TNFi biologic over adding MTX to an IL-12/23i biologic (PICO 36) Conditional recommendation based on very-low-quality evidence; may consider adding MTX in patients in whom the severe psoriasis is not responding to the current therapy, or if the patient has contraindications to TNFi biologics, including congestive heart failure, previous serious infections, recurrent infections, or demyelinating disease.	Very low
8. Switch to an IL-17i biologic over adding MTX to an IL-12/23i biologic (PICO 37). Conditional recommendation based on very-low-quality evidence; may consider adding MTX in patients with only partial response to the current therapy or in those who potentially have not had enough time to adequately respond.	Very low

* Active psoriatic arthritis (PsA) is defined as disease causing symptoms at an unacceptably bothersome level as reported by the patient, and judged by the examining clinician to be *due to PsA* based on ≥ 1 of the following: swollen joints, tender joints, dactylitis, enthesitis, axial disease, active skin and/or nail involvement, and extraarticular inflammatory manifestations such as uveitis or inflammatory bowel disease. IL-17i = interleukin-17 inhibitor; TNFi = tumor necrosis factor inhibitor; MTX = methotrexate.

† When there were no published studies—as was the case with all of the recommendations presented in this table—we relied on the clinical experience of the panelists, which was designated very-low-quality evidence.

‡ Because there are currently no widely agreed-upon definitions of disease severity, psoriasis severity should be established by the health care provider and patient on a case-by-case basis. In clinical trials, severe psoriasis has been defined as a Psoriasis Area and Severity Index (PASI) score (25) of ≥ 12 and a body surface area score of ≥ 10 . In clinical practice, however, the PASI tool is not standardly utilized given its cumbersome nature. In 2007, the National Psoriasis Foundation published an expert consensus statement, which defined moderate-to-severe disease as a body surface area of $\geq 5\%$ (68). In cases in which the involvement is in critical areas, such as the face, hands or feet, nails, intertriginous areas, scalp, or where the burden of the disease causes significant disability or impairment of physical or mental functioning, the disease can be severe despite the lower amount of surface area of skin involved. The need to factor in the unique circumstances of the individual patient is of critical importance, but this threshold provides some guidance in the care of patients.

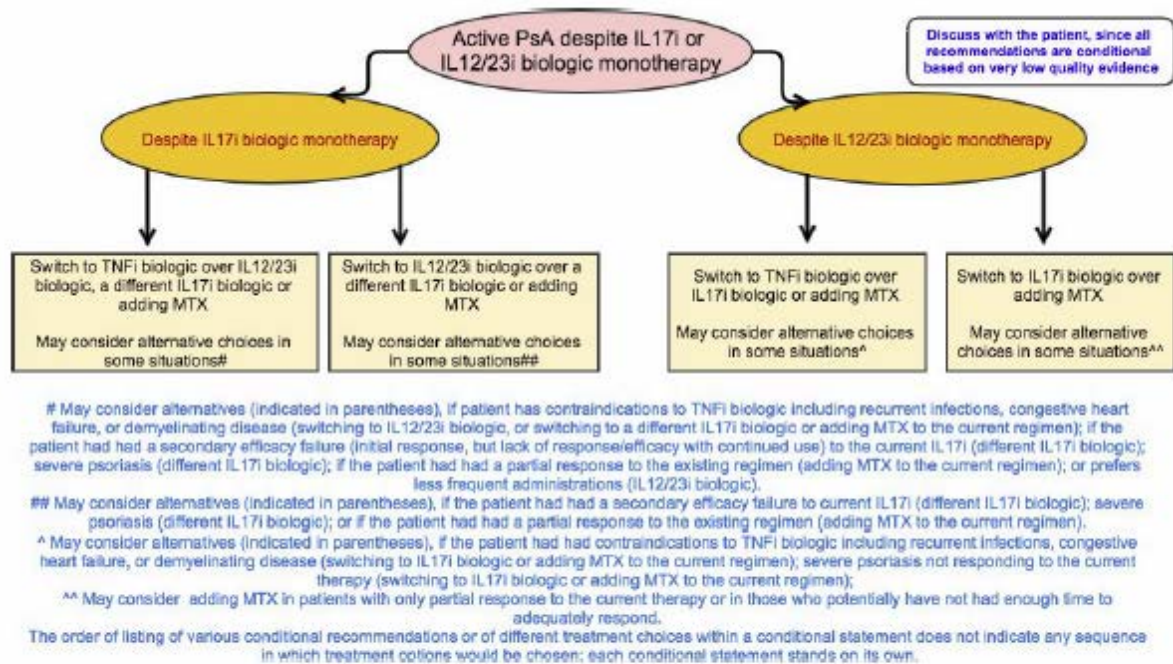


Figure 6. Recommendations for the treatment of patients with active psoriatic arthritis (PsA) despite treatment with interleukin-17 inhibitor (IL-17i) or IL-12/23i biologic monotherapy. All recommendations are conditional based on low- to very-low-quality of evidence. A conditional recommendation means that the panel believed the desirable effects of following the recommendation probably outweigh the undesirable effects, so the course of action would apply to the majority of the patients, but some may not want to follow the recommendation. Because of this, conditional recommendations are preference sensitive and always warrant a shared decision-making approach. Due to the complexity of management of active PsA, not all clinical situations and choices could be depicted in this flow chart, and therefore we show only the key recommendations. For a complete list of recommendations, please refer to the Results section of the text. For the level of evidence supporting each recommendation, see Table 4 and the related section in the Results. TNFi = tumor necrosis factor inhibitor; MTX = methotrexate.

Holroyd CR et al., 2019 [12].

The British Society for Rheumatology biologic DMARD safety guidelines in inflammatory arthritis

Siehe auch: Holroyd, CR et al., 2019 [13]

Zielsetzung/Fragestellung

The purpose of this guideline is to provide evidence-based recommendations for the safe use of biologic therapies in adults (aged >18 years).

Although the majority of published safety data still concern the use of first-generation anti-TNF agents in RA, this guideline has been expanded from the previous to cover the safety aspects of all biologic therapies (approved by the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) as of June 2016; Table 1) for the treatment of RA, PsA and axial spondyloarthritis (SpA) including AS [referred to as inflammatory arthritis (IA) henceforth]. Therapies approved by NICE after June 2016, such as secukinumab, sarilumab and the Janus kinase inhibitors, are not included.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; The Guideline Working group (GWG) was composed of rheumatology consultants from various clinical backgrounds, rheumatology specialty

trainees, rheumatology nurse specialists and a patient representative. All members contributed to the development of key questions on which to base the search strategy, guideline content, recommendations and strength of agreement (SOA).

- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; This guideline has been developed in line with BSR's guideline protocol. A comprehensive literature search was undertaken by two reviewers, using MEDLINE, Cochrane, PubMed and EMBASE databases with specific search terms
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; The GRADE method was used to assess the quality of evidence and the strength of recommendation
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- All searches were performed up to the end of June 2016. Abstracts from BSR, EULAR and ACR annual conferences up to and including EULAR 2016 were also included.

LoE/ GoR:

- Using the GRADE approach, the quality of evidence was determined as either high (A), moderate (B) or low/very low (C) reflecting the confidence in the estimates of benefits or harm.
- High quality (A): typically generated from well-conducted meta-analyses, randomized controlled trials (RCTs) or other overwhelming evidence (such as large, well-executed observational studies with a low risk of bias). Further research is very unlikely to change confidence in the estimate of effect.
- Moderate quality (B): usually from randomized controlled trails or observational studies with important limitations. Further research is likely to have an important impact on and may change the estimate of effect.
- Low quality (C): usually from observational studies, or randomized controlled trials with major limitations. Further research is very likely to have an important impact on the confidence in the effect estimate and is likely to change the estimate. Very low quality evidence is usually derived from observational studies with serious limitations or from non-systematic observations (such as case reports and case series).

Empfehlungen: For patients receiving biologic therapy

Empfehlung 1 (grade 2C, SOA 94%)

For patients receiving biologic therapy Monitoring on treatment

- (i) All patients should be reviewed for drug safety in a specialist department at least every 6 months. High risk patients (e.g. those at high risk of TB) should be reviewed every 3 months (grade 2C, SOA 94%).
- (ii) Patients prescribed a biologic (other than TCZ) without concomitant csDMARD (or with csDMARDs that do not require blood test monitoring), should have monitoring blood

- tests (FBC, creatinine/calculated GFR, ALT and/or AST and albumin every 3–6 months (grade 2C, SOA 97%).
- (iii) Patients receiving csDMARD may require more regular laboratory monitoring (as per BSR/BHPR non-biologic DMARD guidelines, 2017) (grade 2B, SOA 96%).
 - (iv) Patients receiving RTX should have serum immunoglobulins (especially IgG and IgM) checked prior to each cycle of RTX. Clinicians and patients should be aware that the risk of infection increases as serum IgG levels fall below normal (grade 2A, SOA 99%).
 - (v) Patients receiving i.v. or s.c. TCZ, with or without MTX, should have laboratory monitoring every 4 weeks for neutrophils and ALT/AST (grade 2B). Blood tests should ideally be in the week before i.v. TCZ, and in the 3 days before every fourth s.c. injection. Any decision to halt treatment should be made in accordance with the guidance in the TCZ SPC (grade 2C, SOA 96%).
 - (vi) Patients receiving TCZ should have their serum lipids checked at 3 months, and be treated appropriately if abnormal; they may be checked again thereafter at physician's discretion (grade 2A, SOA 99%).

Backgroundinfos aus Leitlinien: There is no evidence on the optimal monitoring requirements for patients receiving biologics. However, in view of the aforementioned potential risks associated with these treatments, and the NICE requirements to ensure a satisfactory clinical response to treatment, we suggest that patients are reviewed at least every 6months by a rheumatology specialist. Higher risk patients may require more frequent review, as supported by NICE guidance. The 2011 NICE guideline cg117 [76] and the 2005 BTS guideline [208] recommend that high-risk TB patients should be monitored every 3 months (with a CXR and sputum cultures, if respiratory symptoms develop).

Smith CH et al., 2020 [20].

British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020 - a rapid update

Zielsetzung/Fragestellung

The overall aim of the guideline is to provide up-to-date, evidence-based recommendations on the use of biologic therapies targeting TNF (adalimumab, etanercept, certolizumab pegol, infliximab), IL12/23p40 (ustekinumab), IL17A (ixekizumab, secukinumab), IL17RA (brodalumab) and IL23p19 (guselkumab, risankizumab, tildrakizumab) in adults, children and young people for the treatment of psoriasis;

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; The guideline and supplementary information was made available to the BAD membership, British Society for Paediatric Dermatology, British Dermatological Nursing Group, Primary Care Dermatological Society, British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology, British Society of Rheumatology, Royal College of Obstetrics and Gynaecology, Psoriasis and Psoriatic Arthritis Alliance, Psoriasis Association and relevant pharmaceutical companies (see Appendix M in File S2 for the full list of stakeholders), comments from whom were actively considered by the GDG. The finalized version was peer reviewed by the Clinical

Standards Unit of the BAD, made up of the Therapy & Guidelines subcommittee, prior to submission for publication.

- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- All searches were conducted in PubMed, MEDLINE, EMBASE and Cochrane databases to identify key articles relevant to the questions.
- All searches for this draft version were completed on 7th September 2018 to ensure recommendations remain current to the best available evidence;
- This 2019 guideline updates the previous version.
- An annual literature review is planned for this fast-moving subject and the recommendations updated where necessary, in line with the BAD's recommended guideline development methodology

LoE/GoR:

Table I.3 Overall quality of outcome evidence in GRADE

Level	Description
High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect
Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate
Low	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	Any estimate of effect is very uncertain

For each comparison, e.g. drug A vs. placebo, the quality of the body of evidence is determined by the majority of the lowest quality rating amongst the **critical** outcomes;

Strength	Wording	Symbols	Definition
Strong recommendation	'Offer' (or similar, e.g.	↑↑	Benefits of the intervention outweigh the risks; most patients would choose the intervention while

for the use of an intervention	'provide', 'advise', 'screen')		only a small proportion would not; for clinicians, most of their patients would receive the intervention; for policy makers, it would be a useful performance indicator
Weak recommendation for the use of an intervention	'Consider'	↑	Risks and benefits of the intervention are finely balanced; many patients would choose the intervention but many would not; clinicians would need to consider the pros and cons for the patient in the context of the evidence; for policy makers, it would be a poor performance indicator where variability in practice is expected
No recommendation		⊖	Insufficient evidence to support any recommendation
Strong recommendation against the use of an intervention	'Do not offer'	↓↓	Risks of the intervention outweigh the benefits; most patients would <i>not</i> choose the intervention while only a small proportion would; for clinicians, most of their patients would <i>not</i> receive the intervention

↑

Empfehlungen

Using biologic therapy

- R1 (↑↑) Initiation and supervision of biologic therapy for people with psoriasis should be undertaken by specialist physicians experienced in the diagnosis and treatment of psoriasis. Routine monitoring may be delegated to other healthcare professionals, for example clinical nurse specialists. Manage psoriatic arthritis and/or multimorbidity in consultation with the relevant healthcare professionals.
- R2 (↑↑) Agree and formalize arrangements for drug administration, monitoring and follow-up between health carers and the person receiving treatment.
- R3 (↑↑) Offer people with psoriasis who are starting biologic therapy the opportunity to participate in long-term safety registries Empfehlung 1 (Empfehlungsgrad)

Criteria for biologic therapy

- R4 (↑↑) Offer biologic therapy to people with psoriasis requiring systemic therapy if methotrexate and ciclosporin have failed, are not tolerated or are contraindicated (see NICE guidelines CG153)7 and the psoriasis has a large impact on physical, psychological or social functioning (for example, Dermatology Life Quality Index (DLQI) or Children's DLQI > 10 or clinically relevant depressive or anxiety symptoms) and one or more of the following disease severity criteria apply:

- the psoriasis is extensive [defined as body surface area (BSA) > 10% or Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ≥ 10]
- the psoriasis is severe at localized sites and associated with significant functional impairment and/or high levels of distress (for example nail disease or involvement of high-impact and difficult-to-treat sites such as the face, scalp, palms, soles, flexures and genitals).
- R5 (↑) Consider biologic therapy earlier in the treatment pathway (e.g. if methotrexate has failed, is not tolerated or is contraindicated) in people with psoriasis who fulfil the disease severity criteria and who also have active psoriatic arthritis (see the NICE musculoskeletal conditions overview)⁸ or who have psoriasis that is persistent, i.e. that relapses rapidly (defined as > 50% baseline disease severity within 3 months of completion of any treatment) off a therapy that cannot be continued in the long term

Prescribing biologic therapy

- R6 (↑↑) Be aware of the benefits of, contraindications to and adverse effects associated with biologic therapies and reference the drug-specific SPCs (www.medicines.org.uk/emc).
- R7 (↑↑) Provide high-quality, evidence-based information to people being prescribed biologic therapies. Explain the risks and benefits to people undergoing this treatment (and their families or carers where appropriate), using absolute risks and natural frequencies when possible
- R8 (↑↑) Support and advice should be offered to people with psoriasis (and their families or carers where appropriate) by healthcare professionals who are trained and competent in the use of biologic therapies

Reviewing biologic therapy

- R9 (↑↑) Assess initial response to biologic therapy in people with psoriasis at time points appropriate for the drug in question, and then on a regular basis during therapy (e.g. every 6 months); see File S1: Table S1 – Summary of licensed indications and posology for biologic therapy.
- R10 (↑↑) Review response to biologic therapy by taking into account
 - psoriasis disease severity compared with baseline (e.g. PASI baseline to end point score)⁹
 - the agreed treatment goal
 - control of psoriatic arthritis disease activity and/or inflammatory bowel disease (in consultation with a rheumatologist and/or gastroenterologist)
 - the impact of psoriasis on the person's physical, psychological and social functioning
 - the benefits vs. the risks of continued treatment
 - the views of the person undergoing treatment (and their family or carers, where appropriate)
 - adherence to the treatment.
- R11 (↑↑) Assess whether the minimal response criteria have been met, as defined by
 - ≥ 50% reduction in baseline disease severity (e.g. PASI 50 response, or percentage BSA where PASI is not applicable) and
 - clinically relevant improvement in physical, psychological or social functioning (e.g. ≥ 4point improvement in DLQI or resolution of low mood)

- R12 (↑) Consider changing to an alternative therapy, including another biologic therapy, if any of the following applies:
 - the psoriasis does not achieve the minimum response criteria (primary failure – see R11)
 - the psoriasis initially responds but subsequently loses this response (secondary failure)

Choice of biologic therapy: general considerations

- R13 (↑↑) Before initiating or making changes to biologic therapy, take into account both psoriasis and psoriatic arthritis and manage treatment in consultation with a rheumatologist or paediatric rheumatologist. Be aware that the presence of and phenotype of psoriatic arthritis (e.g. peripheral vs. axial disease) may influence access to, choice of and dose of biologic therapy. Actively screen for psoriatic arthritis (in people without this diagnosis), using a validated tool, e.g. Psoriasis Epidemiology Screening Tool (PEST), and be aware that the PEST may not detect axial arthritis/inflammatory back pain.
- R14 (↑↑) Tailor the choice of agent to the needs of the person. Take into account the following factors (See File S1: Table S2 – Decision aid):

Psoriasis factors

- the goal of therapy [for example Physician's Global Assessment (PGA) of clear or nearly clear]
- disease phenotype and pattern of activity □disease severity and impact
- the presence of psoriatic arthritis (in consultation with an adult or paediatric rheumatologist)
- the outcomes of previous treatments for psoriasis.

Other individual factors

- person's age
- past or current comorbid conditions (e.g. inflammatory bowel disease, heart failure)
- conception plans
- body weight
- the person's views and any stated preference on administration route or frequency
- likelihood of adherence to treatment

Choice of biologic therapy in adults

- R15 (↑↑) Offer any of the currently licensed biologic therapies as first-line therapy (and with reference to R18 and R19) to adults with psoriasis who fulfil the criteria for biologic therapy (see R4 and R5), using the decision aid (see File S1: Table S2) to inform treatment choice.
- R16 (↑↑) Offer any of the currently licensed biologic therapies (and with reference to R18 and R19) when psoriasis has not responded to a first biologic therapy. Use the decision aid (see File S1: Table S2) and take into account all factors detailed in R14 to select the most appropriate agent.
- R17 (↑↑) Offer a TNF antagonist (and with reference to R18 and R19) or an IL-17 antagonist* as a first-line therapy to adults with psoriasis and who also have psoriatic arthritis, using the decision aid (see File S1: Table S2) to inform treatment choice.10-13 *Please note that brodalumab is not licensed for psoriatic arthritis.

- R18 (↑) Consider etanercept for use in people where a TNF antagonist is indicated and other available biologic agents have failed or cannot be used, or where a short half-life is important.
- R19 (↑↑) Reserve infliximab for use in people with very severe disease, or where other available biologic agents have failed or cannot be used, or where weight-based dosing is a priority.

What to do when a second or subsequent biologic therapy fails in adults

- R21 (↑↑) When a person's psoriasis responds inadequately to a second or subsequent biologic agent, review treatment goals, seek advice from a dermatologist with expertise in biologic therapy and consider any of the following strategies:
 - reiterate advice about modifiable factors contributing to poor response such as obesity and poor adherence (intentional or non-intentional)
 - consider whether drug exposure is adequate (see R20)
 - optimize adjunctive therapy (e.g. switch from oral to subcutaneous methotrexate)
 - switch to an alternative biologic agent
 - alternative or supplementary nonbiologic therapy approaches (e.g. inpatient topical therapy, phototherapy, or systemic therapies).

Pathway Algorithm to Guide Choice of Biologic Therapy in Adults with Psoriasis

Please use in conjunction with the summary of recommendations

© British Association of Dermatologists

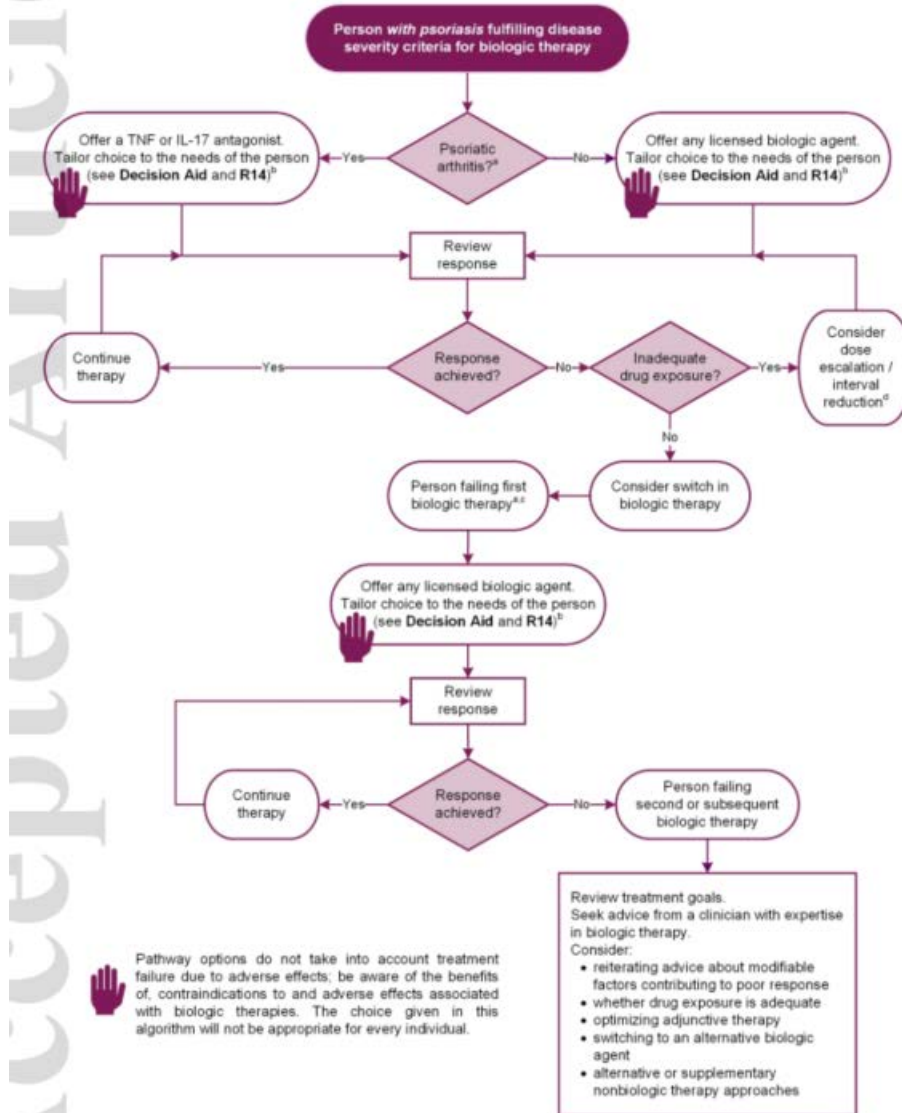


Figure legends

Backgroundinfos aus Leitlinien: siehe Anhang

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 4 of 12, April 2020)
am 08.04.2020

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Arthritis, Psoriatic] explode all trees
2	(psoria* NEAR/3 (arthriti* OR arthropath*)):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 08.04.2020

#	Suchfrage
1	Arthritis, Psoriatic[mh]
2	psoria*[tiab] AND (arthriti*[tiab] OR arthropath*[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 analys*[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 08.04.2020

#	Suchfrage
1	Arthritis, Psoriatic[mh]
2	psoria*[tiab] AND (arthriti*[tiab] OR arthropath*[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 recommendation*[ti])
5	(#4) AND ("2015/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
6	(#5) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Champs B, Degboe Y, Barnetche T, Cantagrel A, Ruysse-Witrand A, Constantin A.** Short-term risk of major adverse cardiovascular events or congestive heart failure in patients with psoriatic arthritis or psoriasis initiating a biological therapy: a meta-analysis of randomised controlled trials. *RMD Open* 2019;5(1):e000763.
2. **Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Laura Acosta-Felquer M, Armstrong AW, et al.** Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(5):1060-1071.
3. **Conway R, Carey JJ.** Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis. *Panminerva Med* 2017;59(1):33-46.
4. **Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ.** Risk of liver injury among methotrexate users: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Semin Arthritis Rheum* 2015;45(2):156-162.
5. **Druyts E, Palmer JB, Balijepalli C, Chan K, Fazeli MS, Herrera V, et al.** Treatment modifying factors of biologics for psoriatic arthritis: a systematic review and Bayesian meta-regression. *Clin Exp Rheumatol* 2017;35(4):681-688.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Leflunomid vom 16. August 2007 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2007. [Zugriff: 14.04.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-465/2007-08-16-AMR4-Leflunomid_BAnz.pdf.
7. **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 (neues Anwendungsgebiet: aktive Psoriasis Arthritis, Morbus Bechterew) [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 14.04.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-208/2016-06-02_Geltende-Fassung_Secukinumab_nAWG_D-202.pdf.
8. **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 6. August 2015 - Apremilast [online]. Berlin (GER): GBA; 2015. [Zugriff: 14.04.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-161/2015-08-06_Geltende-Fassung_Apremilast_D-151.pdf.
9. **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 16. August 2018 - Ixekizumab (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis) [online]. Berlin (GER): GBA; 2018. [Zugriff: 14.04.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-350/2018-08-16_Geltende-Fassung_Ixekizumab_D-343.pdf.
10. **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 21. Februar 2019 - Tofacitinib (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis) [online]. Berlin (GER): GBA; 2019. [Zugriff: 14.04.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-379/2019-02-21_Geltende-Fassung_Tofacitinib_PsA_D-373.pdf.

11. **Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, de Wit M, Cutolo M, Dougados M, et al.** European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis* 2016;75(3):499-510.
12. **Holroyd CR, Seth R, Bukhari M, Malaviya A, Holmes C, Curtis E, et al.** The British Society for Rheumatology biologic DMARD safety guidelines in inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58(2):e3-e42.
13. **Holroyd CR, Seth R, Bukhari M, Malaviya A, Holmes C, Curtis E, et al.** The British Society for Rheumatology biologic DMARD safety guidelines in inflammatory arthritis - executive summary. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58(2):220-226.
14. **Kawalec P, Holko P, Mocko P, Pilc A.** Comparative effectiveness of abatacept, apremilast, secukinumab and ustekinumab treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Rheumatol Int* 2018;38(2):189-201.
15. **Ramiro S, Smolen JS, Landewe R, van der Heijde D, Dougados M, Emery P, et al.** Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature review for the 2015 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75(3):490-498.
16. **Reygaerts T, Mitrovic S, Fautrel B, Gossec L.** Effect of biologics on fatigue in psoriatic arthritis: a systematic literature review with meta-analysis. *Joint Bone Spine* 2018;85(4):405-410.
17. **Ruysen-Witrand A, Perry R, Watkins C, Braileanu G, Kumar G, Kiri S, et al.** Efficacy and safety of biologics in psoriatic arthritis: a systematic literature review and network meta-analysis. *RMD Open* 2020;6(1).
18. **Simons N, Degboe Y, Barnetche T, Cantagrel A, Ruysen-Witrand A, Constantin A.** Biological DMARD efficacy in psoriatic arthritis: a systematic literature review and meta-analysis on articular, enthesitis, dactylitis, skin and functional outcomes. *Clin Exp Rheumatol* 2020.
19. **Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, Gladman DD, Deal C, Deodhar A, et al.** Special article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation guideline for the treatment of psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2019;71(1):5-32.
20. **Smith CH, Yiu ZZ, Bale T, Burden AD, Coates LC, Edwards W, et al.** British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020 - a rapid update. *Br J Dermatol* 2020.
21. **Song GG, Lee YH.** Comparison of the efficacy and safety of tofacitinib and apremilast in patients with active psoriatic arthritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Drug Investig* 2019;39(5):421-428.
22. **Song GG, Lee YH.** Relative efficacy and safety of apremilast, secukinumab, and ustekinumab for the treatment of psoriatic arthritis. *Z Rheumatol* 2018;77(7):613-620.
23. **Spanish Society of Rheumatology (SER).** Clinical practice guideline for the treatment of patients with axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis: ESPOGUÍA 2015 Update [online]. Madrid (ESP): SER; 2018. [Zugriff: 14.04.2020]. URL: https://www.ser.es/wp-content/uploads/2016/03/ENGLISH_GPC_Tratamiento_EspAax_APs_2018_DEF.pdf.
24. **Ungprasert P, Thongprayoon C, Davis JM 3rd.** Indirect comparisons of the efficacy of biological agents in patients with psoriatic arthritis with an inadequate response to traditional


















- disease-modifying anti-rheumatic drugs or to non-steroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2016;45(4):428-438.
25. **Ungprasert P, Thongprayoon C, Davis JM 3rd.** Indirect comparisons of the efficacy of subsequent biological agents in patients with psoriatic arthritis with an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: a meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2016;35(7):1795-1803.
 26. **Wang J, Zhan Q, Zhang L.** A systematic review on the efficacy and safety of Infliximab in patients with psoriasis. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12(2):431-437.
 27. **Wilsdon TD, Whittle SL, Thynne TRJ, Mangoni AA.** Methotrexate for psoriatic arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2019(1):Cd012722. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012722.pub2>.
 28. **Wu D, Yue J, Tam LS.** Efficacy and safety of biologics targeting interleukin-6, -12/23 and -17 pathways for peripheral psoriatic arthritis: a network meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57(3):563-571.
 29. **Yang ZS, Lin NN, Li L, Li Y.** The effect of TNF inhibitors on cardiovascular events in psoriasis and psoriatic arthritis: an updated meta-analysis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016;51(2):240-247.

Anhang

Smith CH et al., 2020 [20].

British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020 - a rapid update

Abbildung 1: TABLE S2: DECISION AID – BIOLOGIC THERAPY FOR PSORIASIS

TABLE S2: DECISION AID – BIOLOGIC THERAPY FOR PSORIASIS								
This is a decision aid to help clinicians and patients decide their treatment choice and not a comprehensive data source or replacement for the individual drug Summary of Product Characteristics. Please use in conjunction with the published guidelines, pathway algorithm and discussions in the online supporting information document.								
Questions you might want to ask	How do I take it?		How effective is it?		How common are the side effects?		Is there anything else to consider?	
	How often do I need to inject the treatment?*	For how long has this treatment been around?†	Roughly what proportion of people becomes clear or nearly clear (PASI90) after 3-4 months?‡	What is the likelihood of staying on this treatment past 1 year?§	Roughly what proportion of people stops their treatment in the first 3-4 months due to unwanted effects?‡	Roughly what proportion of people gets a serious infection in the first 3-4 months?***	What are some of the conditions that would make your doctor hesitant about giving you the treatment?††	What if I have psoriatic arthritis?
TNF								
Adalimumab	1 injection under the skin, every other week	Since 2008	 41%	77-81% chance ¹	 2%	 < 1%	Moderate or severe heart failure, multiple sclerosis (or other conditions affecting the nerves)	Recommended treatment for psoriatic arthritis
Certolizumab pegol	1 or 2 injections under the skin, every 2 weeks	Since 2019	 41-48%	Not known at present	 2%	 < 1%	Moderate or severe heart failure, multiple sclerosis (or other conditions affecting the nerves)	Recommended treatment for psoriatic arthritis
Etanercept	1 injection under the skin, once or twice a week	Since 2004	 23%	67-73% chance ¹	 2%	 < 1%	Moderate or severe heart failure, multiple sclerosis (or other conditions affecting the nerves)	Recommended treatment for psoriatic arthritis
Infliximab	1 injection in the vein, †† every 8 weeks	Since 2006	 53%	54-74% chance ¹	 5%	Not known at present	Moderate or severe heart failure, multiple sclerosis (or other conditions affecting the nerves)	Recommended treatment for psoriatic arthritis
IL12/23								
Ustekinumab	1 injection under the skin, every 12 weeks	Since 2009	 46%	86-92% chance ¹	 1%	 < 1%	No particular condition	Recommended treatment for psoriatic arthritis only when TNF inhibitors have failed
IL17								
Brodalumab	1 injection under the skin, every 2 weeks	Since 2018	 73%	Not known at present	 2%	 < 1%	Inflammatory bowel disease (e.g. Crohn's disease or ulcerative colitis), recurrent candida infection (i.e. thrush)	This treatment is not licensed§§ for psoriatic arthritis

* Only licensed maintenance doses are featured; see File S1: Table S1 for information on initiation dosing schedules

† First approval of the drug for moderate to severe plaque psoriasis

‡ The evidence is drawn from clinical trials including a mixed biologic-naïve and experienced population; figures quoted are based on results from network meta-analyses of licensed biologic doses



















§ The evidence is drawn from a real-world UK biologic-naïve population; it may not apply to biologic choice for subsequent lines of treatment

*** The evidence is drawn from clinical trials including a mixed biologic-naïve and experienced population; figures quoted are based on Peto odds ratio analyses of all biologic doses

†† Please refer to individual drugs' summary of product characteristics for a more comprehensive list (www.medicines.org.uk)

‡‡ Requires attendance to hospital
§§ A treatment that is not licensed for a particular condition means it has not been awarded a Market Authorisation from the U.K. Medicines Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) for that condition. Once awarded, the licensed treatment can be marketed and sold in the U.K.

6

TABLE S2: DECISION AID – BIOLOGIC THERAPY FOR PSORIASIS								
This is a decision aid to help clinicians and patients decide their treatment choice and not a comprehensive data source or replacement for the individual drug Summary of Product Characteristics. Please use in conjunction with the published guidelines, pathway algorithm and discussions in the online supporting information document.								
Questions you might want to ask	How do I take it?		How effective is it?		How common are the side effects?		Is there anything else to consider?	
	How often do I need to inject the treatment?*	For how long has this treatment been around?†	Roughly what proportion of people becomes clear or nearly clear (PASI90) after 3-4 months?‡	What is the likelihood of staying on this treatment past 1 year?§	Roughly what proportion of people stops their treatment in the first 3-4 months due to unwanted effects?‡	Roughly what proportion of people gets a serious infection in the first 3-4 months?***	What are some of the conditions that would make your doctor hesitant about giving you the treatment?††	What if I have psoriatic arthritis?
Ixekizumab	1 injection under the skin, every 4 weeks	Since 2016	 72%	Not known at present	 3%	 < 1%	Inflammatory bowel disease (e.g. Crohn's disease or ulcerative colitis), recurrent candida infection (i.e. thrush)	Recommended treatment for psoriatic arthritis
Secukinumab	2 injections under the skin, every month	Since 2015	 60%	Not known at present	 2%	 < 1%	Inflammatory bowel disease (e.g. Crohn's disease or ulcerative colitis), recurrent candida infection (i.e. thrush)	Recommended treatment for psoriatic arthritis
IL23								
Guselkumab	1 injection under the skin, every 8 weeks	Since 2018	 68%	Not known at present	 2%	 < 1%	No particular condition	This treatment is not licensed§§ for psoriatic arthritis
Risankizumab	2 injections under the skin, every 12 weeks	Since 2019	 74%	Not known at present	 1%	 < 1%	No particular condition	This treatment is not licensed§§ for psoriatic arthritis
Tildrakizumab	1 or 2 injections under the skin, every 12 weeks	Since 2019	 39%	Not known at present	 2%	 < 1%	No particular condition	This treatment is not licensed§§ for psoriatic arthritis
Placebo								
No active treatment	Does not apply	Does not apply	 2%	Does not apply	 2%	 < 1%	Does not apply	Does not apply

NICE eligibility criteria, infliximab: PASI ≥20, DLQI >18; other biologic therapies: PASI ≥10, DLQI >10

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

2020-B-079

Kontaktdaten

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

Indikation PsA

Was ist der Behandlungsstandard in der Behandlung der „aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die unzureichend auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) angesprochen oder diese nicht vertragen haben“?

Gegen die verschiedenen Manifestationen der aktiven PsA (periphere und axiale Arthritis, Enthesitis, Daktylitis, Haut- und Nagelbeteiligung, sowie extraartikuläre Uveitis und entzündliche Darmerkrankung (IBD)) sind konventionelle DMARDs (cDMARDs) (Methotrexat (MTX), Sulfasalazin (SSZ), Leflunomid (LEF), Ciclosporin A (CSA)) nur wenig effektiv. Allenfalls zeigen MTX und Apremilast bei der peripheren Arthritis eine marginale Wirksamkeit bewirken jedoch keine Hemmung der radiologischen Progression. Den Behandlungsstandard bilden seit 2011 (1) aufgrund mehrerer Phase-III-Studien Tumornekrosefaktor alpha (TNF α)-Inhibitoren (Adalimumab, Infliximab, Golimumab, Certolizumab, Etanercept), sie wirken nicht nur günstig auf die peripheren und axialen Arthritis-Manifestationen, sondern helfen auch gegen Daktylitis, Enthesitis, Uveitis, Haut- und Nagelbeteiligung und verlangsamen die radiologische Progression der PsA (2). Die Ansprechraten gemessen im ACR20 liegen bei 40–65 % nach 12–52 Wochen (3;4). Weitere effektive Therapieoptionen stehen mit IL-12/IL-23-Inhibitoren, IL-17-Inhibitoren, CTLA-Ig (Abatacept) und dem Jak-Inhibitor Tofacitinib zur Verfügung ((4), Tab. 1). Entsprechend ergeben sich viele Optionen bei Erstmanifestation, cDMARD-resistenten und TNF α -resistenten PsA Verläufen. Leider werden in der kürzlich erschienen Guideline des ACR nur 6 % der möglichen Therapieentscheidungen als überzeugend („strong“) und 94 % nur als eingeschränkt („conditional“) empfehlenswert bewertet. Der Diskussionsbedarf bei der aktiven und therapierefraktären PsA wird durch unterschiedliche Krankheitsverläufe und Komorbiditäten noch erhöht. Zudem gibt es keine validierten, PsA-spezifischen Aktivitätskriterien, sondern man greift bei peripherem Gelenkbefall auf die Rheumatoide Arthritis-spezifischen ACR20-/50-/70-Kriterien, bei axialem Befall, auf SPA-Kriterien und bei Hautbefall auf den PASI 75/100 zurück. Letztendlich ist der Schweregrad einer PsA fallspezifisch und prognoseabhängig zu beurteilen; er wird bestimmt von Ausdehnung, Erosivität, Destruktivität und Funktionseinschränkung des Gelenkbefalls, den Entzündungswerten, Daktylitis, Enthesitis, Haut- und Nagelbefall.

Neben Gewichtsreduktion, körperlicher Aktivität, physikalischer Therapie und Einstellung von Rauchen, haben NSAIDs und lokale Steroidinjektionen einen festen Stellenwert in der PsA-Therapie. In den spezifischen Therapie-Algorithmen folgen nach cDMARDs (MTX, LEF, SSZ, CSA, Apremilast) und 1–2 Versuchen mit TNF α -Inhibitoren, IL-12/IL-23-Inhibitoren oder IL-17-Inhibitoren. Da letztere eine sehr gute Wirkung auf die Hautpsoriasis zeigen, werden bei PsA mit starkem Hautbefall IL-17-Inhibitoren durchaus auch vor TNF-Inhibitoren eingesetzt; andererseits sind IL-17-Inhibitoren bei anamnestischen Hinweisen auf entzündliche Darmerkrankungen eher kontraindiziert. TNF α -Inhibitoren wiederum sind kontraindiziert bei Herzinsuffizienz (> NYHA II), schweren Infekten, chronischen Lungenkrankheiten (COPD), und Hinweisen für demyelinisierende ZNS-Erkrankungen. Hier kommt Abatacept als Zweitlinientherapie In Betracht oder der Jak-1-Inhibitor Tofacitinib.

Kontaktdaten

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

Indikation gemäß Beratungsantrag

Non-pharmacologic therapies	• physical therapy, occupational therapy, smoking cessation, weight loss, massage therapy, exercise
Symptomatic treatments	• nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, local glucocorticoid injections
OSM	• methotrexate, sulfasalazine, cyclosporine, leflunomide, apremilast
TNFi	• etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol
IL12/23i	• ustekinumab
IL17i	• secukinumab, ixekizumab, brodalumab
CTLA4-Ig	• abatacept
JAK inhibitor	• tofacitinib

Tab.1. Übersicht der bei der PsA eingesetzten Arzneimittel (nach (4)).

Mehrere Kategorien von Arzneimitteln sind heute für die PsA zugelassen: cDMARDs, TNF-Inhibitoren, Interleukin-12/23-Inhibitoren, Interleukin-17-Inhibitoren, „cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4-immunoglobuline“ (CTLA4-Ig), und der Janus-Kinase-Inhibitor Tofacitinib. Allein innerhalb der beiden letzten Jahre wurden Abatacept, Ixekizumab, Brodalumab und Tofacitinib aufgrund günstiger Wirksamkeit- und Sicherheits-Parameter in klinischen Phase-III-Studien für die Behandlung der PsA zugelassen. (OSM = oral small molecules, entspricht unseren cDMARDs plus Apremilast, schließt aber nicht die small targeted molecules (tsDMARDs) der Jak/Stat-Inhibitoren ein).

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „aktiver Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die unzureichend auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) angesprochen oder diese nicht vertragen haben“, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

1. Eine aktive PsA, die nicht auf cDMARDs anspricht soll rasch mit TNF α -Inhibitoren behandelt werden, vorausgesetzt es gibt keine Kontraindikation (Herzinsuffizienz, schwere Infekte, chronische Lungenkrankheit, chronische Hepatitis, v. a. demyelinisierende Erkrankung).
2. Bei aktiver PsA, die nicht auf einen TNF-Inhibitor anspricht kann ein zweiter TNF-Inhibitor versucht werden ggfs. kombiniert mit einem noch nicht erprobten cDMARD.
3. Eine aktive PsA sollte nach zwei erfolglosen TNF-Inhibitor-Therapieversuchen mit einem IL-17-Inhibitor behandelt werden, alternativ mit einem IL-12/IL-23-Inhibitor, insbesondere wenn eine Kontraindikation für IL-17-Inhibitoren besteht (z. B. v. a. IBD, Neigung zu Pilzinfekten).
4. Eine aktive PsA nach TNF-Versagen kann mit einem IL-17-Inhibitor behandelt werden, bei Kontraindikationen für IL-17-Inhibitoren (hohe Infektanfälligkeit, IBD, Neigung zu Pilzinfekten) und bei Wunsch nach oraler Therapie kann der Jak-1-Inhibitor Tofacitinib versucht werden.
5. Eine aktive PsA mit starker Hautbeteiligung (> 10 % Body Surface Area, BSA) kann initial mit einem IL-17-Inhibitor behandelt werden, bei Therapieversagen kann ein anderer IL-17-Inhibitor versucht werden.

Kontaktdaten Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 11.05.2020
Indikation gemäß Beratungsantrag
<p>6. Bei aktiver PsA nach Versagen oder Kontraindikation von TNF-Inhibitor, cDMARD (inklusive Apremilast) und IL-17-Inhibitoren sind Versuche mit Abatacept, Tofacitinib oder neuen Substanzen indiziert, z. B. Guselkumab (Anti-p19 sub-unit von IL-23), Upadacitinib, Filgotinib (in Deutschland noch nicht auf dem Markt) (Jak-Inhibitoren).</p> <p>Aus diesen Darlegungen wird deutlich welche breite medikamentöse Palette (mindestens 17 Substanzen) es bei der PsA/Ps zu berücksichtigen gilt und wie sehr ein individuelles therapeutisches Vorgehen erforderlich ist. Dieses orientiert sich einerseits an den Organ-Manifestationen der PsA/Ps, prognostischen Markern, Komorbiditäten, Wirkungen und Nebenwirkungen der Arzneimittel, sowie an bekannten Kontraindikationen einzelner Substanzen.</p>
Literatur <ol style="list-style-type: none">1. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S et al.: European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. Ann Rheum Dis 2016; 75: 499-510.2. Coates LC, Helliwell PS: Psoriatic arthritis: state of the art review. Clin Med (Lond) 2017; 17: 65-70.3. Ocampo DV, Gladman D: Psoriatic arthritis. F1000Res 2019; 8.4. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A et al.: Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2019; 71: 2-29.

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

2020-B-079

Deutsche Dermatologische Gesellschaft

Indikation: Psoriasisarthritis

Was ist der Behandlungsstandard in der Behandlung der „aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die unzureichend auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) angesprochen oder diese nicht vertragen haben“?

TNF – alpha Antagonisten (Adalimumab, Certolizumab, Etanercept), anti-IL 17A Antikörper (Ixekizumab, Secukinumab) (Dressler et al.)

Untergeordnet sind im Bereich der Dermatologie noch Ustekinumab (siehe unten), Apremilast und Tofacitinib zu nennen.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von “aktiver Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die unzureichend auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) angesprochen oder diese nicht vertragen haben“, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

1) Ausmaß der Beteiligung der Haut (bevorzugte Auswahl eines Präparates mit guter Wirksamkeit an der Haut): TNF – alpha Antagonisten (Adalimumab, Certolizumab), anti-IL 17A Antikörper (Ixekizumab, Secukinumab 300 mg) (Sibidian et al.)

2) Unterscheidung nach Manifestationsorten der Psoriasis-Arthritis

a) peripher, b) axial, c) Dactylitis

TNF – alpha Antagonisten (Adalimumab, Certolizumab, Etanercept), anti-IL 17A Antikörper (Ixekizumab, Secukinumab)

Aktuell unzureichende Datenlage zur weiteren Bevorzugung eines Medikamentes, Behandlungsstandard für a), b), c) ident. (Dressler et al.)

d) Enthesitis: Aufgrund guter Datenlage: Ustekinumab (Araujo et al.)

Efficacy and safety of systemic treatments in psoriatic arthritis: a systematic review, meta-analysis and GRADE evaluation. Dressler C, Eisert L, Pham PA, Nast A. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019 Jul;33(7):1249-1260.

Systemic Pharmacological Treatments for Chronic Plaque Psoriasis: A Network Meta-Analysis Emilie Sbidian, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Jan 9;1(1):CD011535. doi:

Araujo EG, Englbrecht M, Hoepken S, et al. Effects of ustekinumab versus tumor necrosis factor inhibition on enthesitis: Results from the enthesial clearance in psoriatic arthritis (ECLIPSA) study. Semin Arthritis Rheum. 2019;48(4):632-637. doi:10.1016/j.semarthrit.2018.05.011